

Журнал индексируется в наукометрической базе данных
The journal is indexed in Elsevier's abstract and citation database

Scopus

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 96

7
2018

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулёзом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких» (2003 г. – 06.2009 г.)

с 07.2009 г. журнал выходит под названием «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1

Тел.: (499) 665-28-01

e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ТОМ 96
7
2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

д.м.н., профессор, ФГУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович

д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио

директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна

д.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

д.м.н., профессор, ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О.**
Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области 5
- Севастьянова Э. В., Черноусова Л. Н.**
Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза 11
- Синицын М. В., Вирский Н. Ю., Титюхина М. В., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Калинина М. В.**
Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 18
- Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С.**
Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя 25
- Золотова Н. В., Баранова Г. В., Стрельцов В. В., Харитонова Н. Ю., Багдасарян Т. Р., Полякова А. С.**
Динамика туберкулезного процесса у пациентов с различным психологическим статусом 33
- Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н.**
Маркеры белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в процессе лечения 39
- Лесник Э., Нигуляну А., Малик А., Яворский К.**
Характеристика больных, заболевших туберкулезом, в г. Кишинэу в 2015 г. 46
- Юрьева Э. А., Константинова О. В., Воздвиженская Е. С., Кушнарёва М. В., Морозов С. Л., Подольная М. А.**
Особенности течения мочекаменной болезни при нефротуберкулезе 50

Клиническое наблюдение

- Полякова А. С., Багдасарян Т. Р., Степанян И. Э., Березовский Ю. С., Романов В. В., Эрешов А. Э.**
Случай диссеминированного поражения легких при сочетанном заболевании ... 55

Материалы

- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» 31 мая – 1 июня 2018 г., Москва
- Бородин Л. Я., Юнусбаева М. М., Алексеев П. М., Давыдов Р. А., Никитина Л. А., Ковалевич С. Н., Аминев Х. К., Шарипов Р. А.**
Эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя в Башкортостане 60
- Елисеев П. И., Марьяндышев А. О., Тарасова И. В., Хелдал А., Хиндеракер С. Г.**
Диагностика и лечение легочного микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких 61
- Нестеренко А. В., Зимица В. Н., Каюкова С. И.**
Влияние туберкулеза на течение беременности, роды и перинатальные исходы ... 62
- Тарасенко Л. Ю., Уртенев Р. Х.**
Роль ультразвукографии в диагностике нефротуберкулеза 64
- Борисов С. Е.**
Нежелательные побочные реакции режимов этиотропного лечения туберкулеза, включающих новый противотуберкулезный препарат SQ109 65
- Браженко Н. А., Браженко О. Н., Катичева А. В.**
Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных туберкулезом 66
- Николаян Л. Т., Давтян А. Г.**
Сопутствующая неспецифическая микрофлора у больных туберкулезом при разной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза 68

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 96

7

2018

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' Society, Moscow,
Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' Society, Moscow,
Russia

Sergey E. BORISOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics, Moscow,
Russia

Leonid I. DVORETSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute,
Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthysiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthysiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized
Scientific Practical Medical Center of Phthysiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthisiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

CONTENTS

Original Articles

- Gayda A. I., Sveshnikova O. M., Verkhovaya V. N., Makhmaeva S. V., Nikishova E. I., Maryandyshv A. O.**
Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region 5
- Sevastyanova E. V., Chernousova L. N.**
Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis 11
- Simitsyn M. V., Virskiy N. Yu., Tityukhina M. V., Barskiy B. G., Abu Arkub T. I., Kalinina M. V.**
Surgical treatment of tuberculosis in HIV patients 18
- Popov S. A., Sabgayda T. P., Radina T. S.**
Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance 25
- Zolotova N. V., Baranova G. V., Streltsov V. V., Kharitonova N. Yu., Bagdasaryan T. R., Polyakova A. S.**
Changes in the course of tuberculosis in the patients with different psychological status .. 33
- Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G., Gerasimov L. N.**
Markers of protein-energy malnutrition in tuberculosis patients with concurrent HIV infection during treatment 39
- Lesnik E., Nigulyanu A., Malik A., Yavorskiy K.**
Characteristics of the patients who developed tuberculosis in Chisinau in 2015. 46
- Yurieva E. A., Konstantinova O. V., Vozdvizhenskaya E. S., Kushmareva M. V., Morozov S. L., Podolnaya M. A.**
Specific course of kidney stone disease in case of nephrotuberculosis 50

Clinical case

- Polyakova A. S., Bagdasaryan T. R., Stepanyan I. E., Berezovskiy Yu. S., Romanov V. V., Ergeshov A. E.**
A clinical case of disseminated pulmonary lesions with a concurrent condition 55

Materials

All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation
"An Actual Issues of TB Care in the Russian Federation:
Consolidation of Efforts for TB Control"
May 31 – June 1, 2018, Moscow

- Borodina L. Ya., Yunusbaeva M. M., Alekseev P. M., Davydov R. A., Nikitina L. A., Kovalevich S. N., Aminev Kh. K., Sharipov R. A.**
Efficiency of treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis in Bashkortostan 60
- Eliseev P. I., Maryandyshv A. O., Tarasova I. V., Kheldal A., Khinderaker S. G.**
Diagnostics and treatment of pulmonary mycobacteriosis in the patients with suspected pulmonary tuberculosis 61
- Nesterenko A. V., Zimina V. N., Kayukova S. I.**
Impact of tuberculosis on the course of pregnancy, delivery and perinatal outcomes 62
- Tarasenko L. Yu., Urtenov R. Kh.**
Role of ultrasonography in the diagnostics of renal tuberculosis 64
- Borisov S. E.**
Adverse side effects of tuberculosis etiotropic treatment regimens containing the new anti-tuberculosis drug of SQ109 65
- Brazhenko N. A., Brazhenko O. N., Katicheva A. V.**
Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the life quality in tuberculosis patients 66
- Nikolayan L. T., Davtyan A. G.**
Concurrent non-specific bacterial population in tuberculosis patients with different patterns of drug resistance 68

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДН 616-002.5:579.873.21:615.281.873.21

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГРАЖДАНСКОМ ОБЩЕСТВЕ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

А. И. ГАЙДА¹, О. М. СВЕШНИКОВА², В. Н. ВЕРХОВАЯ², С. В. МАХМАЕВА², Е. И. НИКИШОВА¹, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ¹¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, Россия²ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, Россия

Цель: оценка результатов лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области.

Проанализированы все случаи ШЛУ-ТБ, зарегистрированные на территории Архангельской области в гражданском обществе с ноября 2006 г. по декабрь 2016 г., и оценены результаты лечения 21 больного, где в схему лечения включены новые противотуберкулезные препараты (бедаквилин, деламанид, линезолид, клофазимин, имипенем в комбинации с амоксициклом). У 16 больных схема лечения состояла из 4 новых противотуберкулезных препаратов. В схему лечения по IV категории 2 пациентам добавлены два препарата – бедаквилин, линезолид и бедаквилин, клофазимин и 3 больным – один бедаквилин.

С ноября 2006 г. по декабрь 2017 г. в Архангельской области зарегистрировано 175 больных ШЛУ-ТБ. Эффективный курс химиотерапии с новыми лекарственными препаратами составил 57%, а смертность – 4,7%. На прием новых лекарственных средств наблюдались в большинстве случаев побочные реакции слабой и умеренной степени тяжести.

Необходимо продолжить изучение новых противотуберкулезных препаратов для разработки наиболее эффективного режима терапии для больных с ШЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, лечение, новые препараты

Для цитирования: Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10

TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANCE USING NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN THE CIVILIAN COMMUNITY OF ARKHANGELSK REGION

A. I. GAYDA¹, O. M. SVESHNIKOVA², V. N. VERKHOVAYA², S. V. MAKHMAEVA², E. I. NIKISHOVA¹, A. O. MARYANDYSHEV¹¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia²Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

The objective: to assess treatment outcomes in tuberculosis patients with extensive drug resistance (XDR TB) treated by new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region.

The analysis included all cases of XDR TB registered in the civilian community of Arkhangelsk Region from November 2006 to December 2013; treatment outcomes were assessed in 21 patients who were treated by regimens containing new anti-tuberculosis drugs (bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, imipenem with amoxiclav). 16 patients were treated by regimens containing 4 new anti-tuberculosis drugs. 2 patients were treated by regimen IV containing two drugs – bedaquiline, linezolid and bedaquiline, clofazimine; and 3 patients with regimens containing bedaquiline only.

From November 2006 to December 2017, 175 XDR TB patients were registered in Arkhangelsk Region. The effective chemotherapy using new drugs made 57%, and mortality made 4.7%. In-take of new anti-tuberculosis drugs was accompanied side effects of minor and moderate degree.

New anti-tuberculosis drugs are to be studied further in order to work out the most effective regimens for treatment of XDR TB patients.

Key words: tuberculosis with extensive drug resistance, treatment, new drugs

For citations: Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 5-10. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10

В 2016 г. в мире примерно у 6,2% больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ-ТБ) был диагностирован туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) [ВОЗ, 2017]. В Российской Федерации доля больных ШЛУ-ТБ составила 18,9% от всех зарегистрированных случаев

МЛУ-ТБ и колебалась от 4,4 до 10,2% среди новых случаев МЛУ-ТБ, 7,4-13,3% – при рецидивах МЛУ-ТБ, 18,5-30,8% – у пациентов, повторно начинающих лечение с МЛУ-ТБ [7]. В настоящее время во всем мире успех лечения туберкулеза МЛУ-ТБ достигается у 54%, а ШЛУ-ТБ – у 30% больных [ВОЗ, 2016]. В 2016 г. ВОЗ одобрила использование

короткой стандартизированной схемы лечения для больных МЛУ-ТБ. Однако пациенты с ШЛУ-ТБ нуждаются в применении новых лекарственных противотуберкулезных препаратов [ВОЗ, 2017]. В исследовании, проведенном в Аргентине, 17 больных ШЛУ-ТБ получали лечение линезолидом, моксифлоксацином и противотуберкулезными препаратами второго ряда в течение более 12 мес., что привело к излечению 61% больных [3].

Многоцентровое исследование, проведенное в 25 центрах и 15 странах, было направлено на оценку безопасности и эффективности схем, содержащих бедаквилин, при лечении больных с МЛУ- и ШЛУ-ТБ. Проанализировано лечение 428 пациентов с МЛУ-ТБ, из них 45,6% – с ШЛУ-ТБ. Показатель успешного лечения составил 71,3%, умерло от туберкулеза во время лечения 13,4% больных [4].

Исследование с одновременным использованием бедаквилина и деламаида в комбинации с другими новыми препаратами для лечения 5 больных ШЛУ-ТБ (2 больных из Архангельской области Российской Федерации, 2 пациента из Индии и 1 – из Нидерландов) показало, что использование этой терапии оправдано для назначения пациентам с ШЛУ-ТБ [7].

Описан опыт лечения деламаидом в педиатрической практике, когда 16 детям назначали деламаид. Все пациенты показали хорошую переносимость препарата без каких-либо побочных эффектов, за исключением 1 пациента из Индии. Оценка результатов лечения была промежуточной, и успех лечения составил 81,2% [6].

В федеральных клинических рекомендациях от 2015 г. Российского общества фтизиатров для лечения больных ШЛУ-ТБ рекомендуется назначать V режим химиотерапии [1].

Опыт применения новых лекарственных препаратов (бедаквилин, деламаид, линезолид, клофазимин, имипенем в комбинации с амоксиклавом) для лечения ШЛУ-ТБ ограничен из-за высокой стоимости и отсутствия регистрации деламаида и клофазимина в Российской Федерации. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации ВОЗ для лечения больных данной категории. Поэтому разработка наиболее эффективных режимов химиотерапии и мониторинга результатов лечения ШЛУ-ТБ является актуальной задачей фтизиатрии. На конец 2014 г., до применения новых противотуберкулезных препаратов, успешное лечение больных данной категории зарегистрировано в 18,7% случаев, при этом больше половины больных умерли от туберкулеза (51,2%) [2].

Цель исследования: оценка результатов лечения больных ШЛУ-ТБ с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области.

Материалы и методы

Проанализированы все случаи ШЛУ-ТБ, зарегистрированные на территории Архангельской об-

ласти в гражданском обществе с ноября 2006 г. по декабрь 2017 г. Мокрота всех больных МЛУ-ТБ исследована на лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам второго ряда методом GenoType MTBDRs/ с 2010 г. [7]. Для регистрации ШЛУ-ТБ, выбора режима химиотерапии, а также для регистрации результата лечения больные представляются на центральную врачебную комиссию Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера (ГБУЗ АО «АКПТД»). Оценка результатов лечения проводится с учетом бактериологического и клинико-рентгенологического обследования.

С ноября 2006 г., с начала регистрации ШЛУ-ТБ, по январь 2014 г. 81 больному в схему лечения по IV режиму добавляли амоксилав и кларитромицин. Отказались от лечения ШЛУ-ТБ с добавлением этих двух препаратов 73 пациента и в дальнейшем находились на симптоматической терапии, так как они ранее уже получали лечение по IV режиму и большинство из них прервали курс терапии. Результаты лечения были опубликованы, и эффективность курса составила 36 и 4,2% [2].

С февраля 2014 г. по декабрь 2017 г. из 58 больных ШЛУ-ТБ отобран 21 пациент (14 мужчин и 7 женщин) для лечения новыми противотуберкулезными препаратами (бедаквилин, деламаид, линезолид, имипенем, амоксилав). Критериями было желание пациента начать лечение новыми препаратами и финансовая возможность учреждения приобрести эти лекарственные средства. Средний возраст больных составил 41 год, одна треть проживала в г. Архангельске. У 10/21 (47,6%) пациентов диагностирован диссеминированный туберкулез легких, у 9/24 (42,8%) – инфильтративный, у 1 (4,8%) – фиброзно-кавернозный и у 1 (4,8%) пациента генерализованный туберкулез (милиарный туберкулез, туберкулез почек). Двустороннее поражение легких наблюдалось у 17/21 (81,5%) больных, а наличие деструктивного процесса в легких – у 19/21 (90,5%). Лабораторное подтверждение диагноза методом микроскопии мокроты имело место у 16 (76,2%) больных, методом посева и молекулярно-генетическим методом – у всех пациентов (100%). Результаты тестов лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных ШЛУ-ТБ представлены в табл. 1.

Среди 21 больного у 9 (43,9%) зарегистрирован ШЛУ-ТБ из категории «новый случай туберкулеза», у 4 (19,0%) больных – «рецидив туберкулеза», у 6 (28,6%) – «неэффективное лечение МЛУ-ТБ», у 2 (9,5%) – «прерванное лечение МЛУ-ТБ».

Всем пациентам схема лечения (табл. 2) подбиралась индивидуально согласно тесту лекарственной чувствительности.

Схема химиотерапии у 16/21 больных с предполагаемой сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ состояла из 4 новых противотуберкулезных препаратов и препаратов второго

Таблица 1. Лекарственная устойчивость МБТ у больных ШЛУ-ТБ**Table 1. Drug resistance patterns in XDR TB patients**

Лекарственная устойчивость МБТ	Число больных, n = 21
H R E Km Ofx	13
H R E Km Cm Ofx	3
H R Km Cm Am Ofx	1
H R E Km Cm Eto Ofx	1
H R E Km Cm Am Ofx	2
H R E Cm Ofx Lfx	1

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Km – канамицин, Cm – каприномицин, Am – амикацин, Ofx – офлоксацин, Lfx – левофлоксацин, Eto – этионамид

Таблица 2. Схема химиотерапии больных ШЛУ-ТБ**Table 2. Chemotherapy regimens for XDR TB patients**

Схема лечения новыми препаратами	Число больных, n = 21
Схемы лечения с Dlm	
Dlm Lzd Imp Amx/clv	3
Dlm Bdq Cfz Amx/clv	1
Dlm Bdq Lzd Cfz	1
Схемы лечения с Bdq	
Bdq Lzd Imp Amx/clv	10
Bdq Imp Amx Cm Mfx Cs Pto Z	1
Bdq Lzd Cm Cz Pto Z	1
Bdq Cfz Km Lfx Cs Pto Z	1
Bdq Cm Pto Pas	3

Примечание: Dlm – деламанид, Bdq – бедаквилин, Lzd – линезолид, Imp – имипенем, Cfz – клофазимин, Amx/clv – амоксициллин с клавулановой кислотой, Z – пиперазид, Pto – протинамид, Cz – циклосерин, Pas – парааминосалициловая кислота

ряда. Финансовой возможности обеспечить полный набор новых лекарственных препаратов на весь период 12 мес. 5 пациентам не было. Дозировка лекарственных средств подбиралась согласно возрасту, массе тела пациента, указанной в аннотации препарата.

Лечение больных ШЛУ-ТБ с применением новых лекарственных средств одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета. Все пациенты перед лечением подписывали информированное добровольное согласие.

Результаты исследования

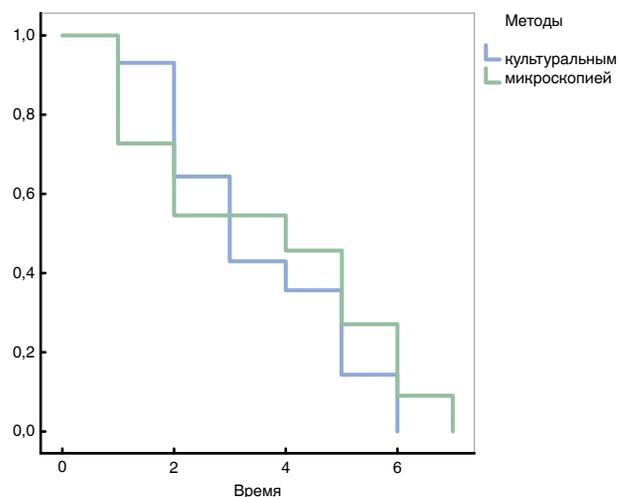
Результаты лечения ШЛУ-ТБ новыми лекарственными препаратами представлены в табл. 3. Эффективный курс химиотерапии был зарегистрирован у 57% больных, неэффективное лечение –

Таблица 3. Результаты лечения больных ШЛУ-ТБ с применением новых противотуберкулезных препаратов**Table 3. Treatment outcomes in XDR TB patients treated by new anti-tuberculosis drugs**

Результат курса химиотерапии	Число пациентов, n = 21
Эффективный	12
Продолжают лечение	1
Неэффективный	1
Прерванное лечение	4
Умер от туберкулеза	1
Умер не от туберкулеза	1
Выбыл за пределы Архангельской области	1

у 4% больных, прерванное лечение – у 19% пациентов, 4% больных умерли от туберкулеза.

Среднее время прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом микроскопии мокроты, составило 3,4 месяца, культуральным методом – 3,5 мес. (рис.).

**Рис. Время прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом микроскопии мокроты и культуральным методом у больных с ШЛУ-ТБ****Fig. Sputum conversion confirmed by microscopy and culture in XDR TB patients**

Четверо больных, которые прервали курс химиотерапии после 5 мес. лечения, прекратили бактериовыделение и находятся под наблюдением районного фтизиатра. Пациенты ежемесячно проходят бактериологическое обследование и один раз в 6 мес. рентгенологическое обследование. Отрицательной бактериологической или рентгенологической динамики у них не отмечено.

У 1 больного на фоне лечения по схеме Bdq Dlm Cfz Amx/clv сохранялось бактериовыделение (микроскопия и посев) и после 12 мес. лечения, поэтому у него зарегистрирован результат – неэффективный курс лечения. На фоне приема новых противотуберкулезных препаратов у больных зарегистрированы побочные реакции (табл. 4). В период приема

Таблица 4. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты, включенные в схему лечения

Table 4. Side effects caused by anti-tuberculosis drugs included into treatment regimens

Побочная реакция	Предполагаемый «препарат-виновник»	Число пациентов (%)
Аллергодерматит	Lzd Imp Cfz	1 (5%)
Анемия	Lzd	9 (43%)
Артралгия	Bdq	1 (5%)
Гастрит	Lzd Imp	2 (10%)
Гепатотоксическая реакция	Lzd Bdq Imp Amx/clv	6 (29%)
Гипокалиемия	Lzd Imp Dlm	3 (14%)
Дисбактериоз	Lzd Imp Amx Dlm	4 (19%)
Неврит зрительного нерва	Lzd	2 (10%)
Нефротоксическая реакция	Lzd Imp	4 (19%)
Нарушение ритма сердца	Bdq Dlm	2 (10%)
Полинейропатия	Lzd Imp	8 (38%)
Тошнота и рвота	Bdq Imp	2 (10%)
Эозинофилия	Imp	1 (5%)

бедаквилина и деламанида 2 пациента отмечали нарушение ритма сердца, но на ЭКГ аритмия не зарегистрирована. Удлинение QT-интервала наблюдалось у 2 больных, получающих лечение по схеме Bdq Lzd Imp Amx и Bdq Lzd Dlm Cfz. На препарат деламанид зарегистрирована побочная реакция в виде анемии средней и тяжелой степени тяжести, гипокалиемия. Наиболее часто возникала побочная реакция на линезолид в виде полинейропатии. У 4 больных была уменьшена дозировка линезолида с 1,2 до 0,6 г. При приеме клофазимина у 1 больного отмечено изменение окраски кожного покрова. При лечении имипенемом у 12 пациентов зарегистрированы повышение показателя креатинина и

снижение клубочковой фильтрации. У 6 пациентов не удалось медикаментозным методом купировать побочные реакции (гепатотоксическая реакция, эозинофилия, нефротоксическая реакция, анемия, полинейропатия) и противотуберкулезные препараты временно были отменены. Пациент, который умер от туберкулеза, получал лечение по схеме EZCmMfxAmx/clvCsPto в течение 311 дней, еще он получил Bdq 23 дозы, но препарат был отменен из-за нефротоксической реакции.

Распределение больных по степени тяжести побочных реакций представлено в табл. 5. У пациентов преобладали побочные реакции слабой и умеренной степени тяжести.

Таблица 5. Распределение пациентов по степени тяжести нежелательных реакций

Table 5. Distribution of patients as per severity of adverse reactions

Степень тяжести	Количество случаев побочных реакций
1 (слабая)	66
2 (умеренная)	50
3 (тяжелая)	11
4 (угрожающая жизни)	1

Заключение

Применение новых лекарственных препаратов в схеме лечения больных ШЛУ-ТБ позволило в 57% случаев получить эффективный курс терапии. Ограничением данного исследования было отсутствие возможности всем больным ШЛУ-ТБ назначить схему лечения, состоящую из 4 наиболее эффективных пероральных препаратов, и отбор больных, наиболее приверженных к лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Баласанянц Г. С., Богородская Е. М., Борисов С. Е., Валиев Р. Ш., Казенный Б. Я., Казиминова Н. Е., Краснов В. А., Ловачева О. В., Малиев Б. М., Марьяндышев А. О., Морозова Т. И., Самойлова А. Г., Севастьянова Э. В., Скорняков С. Н., Смердинский С. В., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – 3-е изд. – М., 2015. – 68 с.
2. Гайда А. И., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 55–58.
3. Abbate E., Vescovo M., Natiello M. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine // J. Antimicrob. Chemother. Advance Access Published. – 2011. – № 12. – P 1-5.
4. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Romero R., Leyet, D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., Tiberi S., Alffenaar J. W., Maryandyshv A., Belilovski E., Ganatra S., Skrahina A., Akkerman O., Aleksa A., Amale R., Artsukevich J., Bruchfeld J., Caminero J. A., Carpena Martinez I., Codecasa L., Dalcolmo M., Denholm J.,

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E., Valiev R.Sh., Kazenny B.Ya., Kazimirova N.E., Krasnov V.A., Lovacheva O.V., Maliev B.M., Maryandyshv A.O., Morozova T.I., Samoilova A.G., Sevastyanova E.V., Skorniyakov S.N., Smerdinskiy S.V., Stakhanov V.A., Chernousova L.N., Ergeshov A.E. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vzbuditeleya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd ed., Moscow, 2015, 68 p.
2. Gayda A.I., Nikishova E.I., Maryandyshv A.O. Registration and treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance in the civilian sector of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 12, pp. 55-58. (In Russ.)
3. Abbate E., Vescovo M., Natiello M. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine. *J. Antimicrob. Chemother., Advance Access Published.*, 2011, no. 12, pp. 1-5.
4. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Romero R., Leyet, D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., Tiberi S., Alffenaar J.W., Maryandyshv A., Belilovski E., Ganatra S.,

- Douglas P, Duarte R, Esmail A, Fadul M, Filippov A, Forsman Davies L, Gaga M, Garcia-Fuertes J. A., García-García J. M., Gualano G., Jonsson J, Kunst H, Lau J. S., Lazaro Mastrapa B, Teran Troya J. L., Manga S., Manika K., González Montaner P, Mullerpattan J, Oelofse S, Ortelli M., Palmero D. J., Palmieri F, Papalia A., Papavasileiou A., Payen M. C., Pontali E., Robalo Cordeiro C., Saderi L., Sadutshang T. D., Sanukevich T., Solodovnikova V., Spavevella A., Topgyal S., Toscanini F., Tramontana A. R., Udwadia Z. F., Viggiani P., White V., Zumla A., Migliori G. B. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB : a multicentre study // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 5. pii: 1700387. doi: 10.1183/13993003.00387-2017.
5. Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T. D., Alffenaar J. W., Amale R., Mullerpattan J., Topgyal S., Udwadia Z. F., Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G. B. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, N 10. doi: 10.3201/eid2310.170834.
6. Tadolini M., Garcia-Prats A. J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H. S., Marais B. J., Ferreira H., Caminero J. A., Jonckheere S., Sinha A., Herbocek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G. B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, N 3. – P. 938–943. doi: 10.1183/13993003.00705-2016.
7. Testov V., Vasilyeva I., Puzanov V., SamoiloVA A., Punga V. Estimation of XDR-TB in European part of the Russian Federation // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – P.1905
5. Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T.D., Alffenaar J.W., Amale R., Mullerpattan J., Topgyal S., Udwadia Z.F., Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G.B. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 10, doi: 10.3201/eid2310.170834.
6. Tadolini M., Garcia-Prats A.J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H.S., Marais B.J., Ferreira H., Caminero J.A., Jonckheere S., Sinha A., Herbocek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G.B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 938–943. doi: 10.1183/13993003.00705-2016.
7. Testov V., Vasilyeva I., Puzanov V., SamoiloVA A., Punga V. Estimation of XDR-TB in European part of the Russian Federation. *Eur. Respir. J.* 2016, vol. 48, pp. 1905

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ,
163000, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51.

Гайда Анастасия Игоревна

ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
Тел./факс: 8 (9115) 57-04-35.
E-mail: nsovca@yandex.ru

Никишова Елена Ильинична

доктор медицинских наук,
профессор кафедры фтизиопульмонологии.
Тел./факс: 8 (8182) 66-05-64.
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Марьяндышев Андрей Олегович

член-корреспондент РАМН, профессор,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
Тел./факс: 8 (8182) 66-05-64.
E-mail: maryandyshhev@mail.ru

ГУЗ Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер»,
163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Свешникова Оксана Михайловна

заместитель главного врача.
Тел./факс: 8 (8182) 68-28-90.
E-mail: docmom@list.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000

Anastasiya I. Gayda

Assistant of Phthisiopulmonology Department.
Phone/Fax: +7 (9115) 57-04-35.
E-mail: nsovca@yandex.ru

Elena I. Nikishova

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiopulmonology Department.
Phone/Fax: +7 (8182) 66-05-64.
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Andrey O. Maryandyshhev

Correspondent Member of RAMS, Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Phone/Fax: +7 (8182) 66-05-64.
E-mail: maryandyshhev@mail.ru

Arkhangelsk Clinical TB Dispensary,
28, Novgorodsky Ave.,
Arkhangelsk, 163002

Oksana M. Sveshnikova

Deputy Chief Doctor.
Phone/Fax: +7 (8182) 68-28-90.
E-mail: docmom@list.ru

Верховая Виктория Николаевна

врач.

Тел./факс: 8 (8182) 68-28-90.

E-mail: forever.alone.girl@yandex.ru

Viktoriya N. Verkhovaya

Medical Doctor,

Phone/Fax: +7 (8182) 68-28-90.

E-mail: forever.alone.girl@yandex.ru

Махмаева Светлана Владимировна

заведующая отделением.

Тел./факс: 8 (8182) 68-28-90.

E-mail: svetkich1975@mail.ru

Svetlana V. Makhmaeva

Head of Department.

Phone/Fax: +7 (8182) 68-28-90.

E-mail: svetkich1975@mail.ru

Поступила 12.12.2017

Submitted as of 12.12.2017

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Э. В. СЕВАСТЬЯНОВА, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Проведен сравнительный анализ алгоритма микробиологической диагностики, разработанного и используемого в Центральном НИИ туберкулеза, и алгоритма лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя на основе применения современных быстрых молекулярных методов, разработанного экспертами Европейской лабораторной инициативы совместно с секретариатом Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для стран Европейского региона ВОЗ.

Показано, что, несмотря на некоторые имеющиеся в этих алгоритмах различия, основные принципы, на которых они базируются, и подход к диагностическому процессу одинаковы. В обоих случаях для первичной диагностики всех предполагаемых случаев туберкулеза предпочтение отдается молекулярным диагностическим тестам и посевам на жидких средах. Это позволяет обеспечить быструю, точную диагностику и раннее выявление туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, что в итоге повышает эффективность лечения и снижает трансмиссию туберкулеза.

Ключевые слова: алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза, быстрые молекулярные тесты

Для цитирования: Севастьянова Э. В., Черноусова Л. Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 11-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17

MODERN ALGORITHMS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS

E. V. SEVASTYANOVA, L. N. CHERNOUSOVA

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

The article presents the comparative analysis of the microbiological diagnostics algorithm, developed and used in Central Tuberculosis Research Institute and the algorithm of laboratory diagnostics and monitoring of treatment of pulmonary tuberculosis and drug resistant tuberculosis based on modern rapid molecular techniques, developed by the experts of European Laboratory Initiatives jointly with Secretariat of Regional Office for Europe of World Health Organisation (WHO) for countries of the WHO European Region.

It has been proved that despite some differences in these algorithms, the main principles on which they are based and approaches to diagnostics are similar. In both cases, molecular diagnostic tests and culture on liquid media are preferable for primary diagnostics in all suspected cases of tuberculosis. It provides rapid and accurate diagnostics and early detection of drug resistant tuberculosis, which finally enhances treatment efficiency and reduces transmission of tuberculosis.

Key words: algorithm of microbiological diagnostics of tuberculosis, rapid molecular techniques

For citations: Sevastyanova E.V., Chernousova L.N. Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 11-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17

Правильная организация диагностического процесса и, в частности, использование в лабораторной практике оптимального алгоритма проведения исследований является чрезвычайно важным условием обеспечения качества и эффективности микробиологической диагностики туберкулеза.

В этой связи представляется актуальным оценить соответствие алгоритмов микробиологической диагностики туберкулеза, используемых в настоящее время в РФ, современным международным рекомендациям, каковыми является экспертное заключение членов основной группы Европейской лабораторной инициативы по туберкулезу (ЕЛИ), подготовленное в 2017 г. для стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к которым относится и Россия [1].

ЕЛИ была учреждена в 2012 г. Европейским региональным бюро ВОЗ с целью укрепления лабораторного потенциала для проведения точной диагностики и раннего выявления туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) в Европейском регионе ВОЗ

(с особым вниманием к 18 странам высокого приоритета по туберкулезу), а также для обеспечения реализации региональных планов действий [4, 5].

Членами ЕЛИ являются национальные и международные эксперты по работе лабораторий, проводящих исследования по туберкулезу в Европейском регионе ВОЗ, а также международные партнеры, посвятившие свою деятельность ускорению и расширению доступа к диагностическим лабораторным услугам гарантированного качества.

В составе ЕЛИ существует основная группа членов, выступающих в качестве независимой, технической консультативной группы поддержки, оказываемой ВОЗ и партнерам. Начиная с 2015 г. в обновленный состав основной группы ЕЛИ включены 11 специалистов из разных стран Европейского региона ВОЗ (Азербайджан, Армения, Беларусь, Германия, Грузия, Кыргызстан, Российская Федерация, Соединенное Королевство, Таджикистан, Швеция). Таким образом, основная группа экспертов ЕЛИ была сформирована с учетом того, что в

Европейский регион ВОЗ входят страны с высоким, средним и низким уровнем доходов и многообразными национальными структурами систем здравоохранения для реализации противотуберкулезных мероприятий.

В 2017 г. эксперты ЕЛИ совместно с секретариатом Европейского регионального бюро ВОЗ разработали для стран Европейского региона ВОЗ «Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов» [1].

Этот технический документ создан для обеспечения более своевременного и точного выявления туберкулеза, в том числе туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), путем расширения масштабов надлежащего применения быстрых молекулярных методов диагностики, рекомендованных ВОЗ.

Эксперты ЕЛИ разрабатывали диагностический алгоритм, принимая во внимание существенную неоднородность Европейского региона ВОЗ и наличие в нем стран с высоким и низким бременем туберкулеза, что в итоге позволяет адаптировать этот документ к возможностям и потребностям региона в целом.

В документе представлены комплексные алгоритмы диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и МЛУ-ТБ с использованием быстрых молекулярных методов, рекомендованных ВОЗ.

Для того чтобы лучше понять принципы, заложенные в данный документ, и обоснованность выбора тех или иных методов диагностики, включенных в алгоритмы, необходимо оценить основные аспекты эпидемической ситуации по туберкулезу в Европейском регионе ВОЗ.

Отметим, что в разных странах Европейского региона ВОЗ эпидемиология туберкулеза весьма значительно отличается. Однако в целом туберкулез служит причиной более 40% всех случаев смерти от инфекционных заболеваний в Европейском регионе ВОЗ и является наиболее распространенной причиной смерти среди людей, живущих с ВИЧ [3, 12].

Несмотря на то что на долю Европейского региона ВОЗ приходится менее 5% случаев туберкулеза, регистрируемых по всему миру, здесь сосредоточено около 25% мирового бремени МЛУ-ТБ [11].

Из 30 стран, относящихся к странам с высоким бременем МЛУ-ТБ, 9 расположены в Европейском регионе ВОЗ (Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Таджикистан, Узбекистан и Украина). В состав Европейского региона ВОЗ также входят 18 стран высокого приоритета по туберкулезу (в том числе и Россия) [6, 11]. Отметим, что 99% случаев МЛУ-ТБ в Европейском регионе ВОЗ возникает именно в этих странах [13].

Согласно последним данным, распространенность МЛУ-ТБ в Европейском регионе ВОЗ до-

стигает: среди новых случаев туберкулеза – 16%, среди ранее леченных больных – 48%. По оценкам, случаи туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) возникают у 23,4% всех случаев МЛУ-ТБ, подлежащих тестированию на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) второго ряда [11, 14].

По данным отчетности, в настоящее время в общей сложности в 51 стране Европейского региона ВОЗ зарегистрировано около 311 910 случаев заболевания туберкулезом. Бактериологическое подтверждение диагноза туберкулеза было получено только для 61,4% всех новых случаев и рецидивов туберкулеза легких, а в 4 странах этот показатель оказался на уровне ниже 50% [13, 14]. По сравнению с региональным целевым ориентиром – диагностировать не менее 85% случаев – было выявлено лишь 57,9% от расчетных 74 000 случаев МЛУ-ТБ [5, 14].

В 2015 г. охват ТЛЧ к рифампицину среди случаев туберкулеза легких с лабораторным подтверждением диагноза составил 44% среди новых случаев и 49% – среди ранее леченных случаев. Охват ТЛЧ к ПТП второго ряда среди случаев МЛУ-ТБ легких с лабораторным подтверждением диагноза составил 52,2% [11].

Таким образом, обзор основных эпидемиологических показателей позволяет сделать вывод о том, что для улучшения имеющейся ситуации, а также для достижения целевого ориентира – к 2020 г. проводить ТЛЧ почти для 100% всех случаев с лабораторным подтверждением диагноза – необходимо безотлагательно расширять масштабы тестирования и использования быстрых молекулярных методов, рекомендуемых ВОЗ.

В этой связи в основу разработанного ЕЛИ документа положен следующий принцип: для гарантии проведения быстрой диагностики туберкулеза во всем Европейском регионе ВОЗ предлагается использовать быстрые методы молекулярной диагностики, которые должны применяться во всех странах в качестве первоначального метода для всех случаев с клиническими признаками, указывающими на туберкулез. Обоснованием является то обстоятельство, что при столь высоких показателях МЛУ-ТБ в Восточной Европе, которые регистрируются в настоящее время, каждый предполагаемый случай туберкулеза может с высокой вероятностью быть случаем МЛУ-ТБ. По этой причине странам следует отдавать приоритет использованию в качестве исходного диагностического теста быстрых молекулярных методов, а не традиционной микроскопии, культуральным исследованиям или ТЛЧ.

Отметим, что к молекулярным тестам, одобренным и рекомендуемым ВОЗ, относятся следующие тесты:

1. Картриджная технология GeneXpert MTB/RIF.
2. Анализ молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами Line Probe Assays (LPA).

В России этот метод получил название ДНК-стриповая технология, или HAIN-тест (по названию производителя тест-систем).

3. Петлевая изотермическая амплификация (LAMP) (только для диагностики туберкулеза).

Согласно рекомендациям экспертов ЕЛИ, эти быстрые диагностические тесты, одобренные ВОЗ, должны быть ключевыми в диагностическом обследовании всех лиц с предполагаемым туберкулезом, что позволит обеспечить доступность его ранней и точной диагностики. Что касается традиционной микроскопии, то ее следует использовать в качестве начального диагностического теста только в лабораторных условиях без возможностей проведения быстрых молекулярных тестов и при отсутствии возможностей для своевременной транспортировки лабораторных образцов туда, где эти методы доступны.

В разработанном экспертами ЕЛИ документе предложено три алгоритма для стран Европейского региона ВОЗ:

- для первичной диагностики всех предполагаемых случаев туберкулеза;
- для мониторинга состояния больных в процессе лечения туберкулеза легких с лекарственной чувствительностью возбудителя;
- для мониторинга состояния больных в процессе лечения МЛУ-ТБ.

Ниже представлены основные положения алгоритма для первичной лабораторной диагностики у лиц с симптомами, указывающими на туберкулез легких. Согласно этому алгоритму, 2 образца мокроты направляют на молекулярный диагностический тест, одобренный ВОЗ, и один образец – на посев. При этом в качестве исходного молекулярного теста предлагается использовать Xpert MTB/RIF.

Последующее микроскопическое исследование мокроты (с целью оценки бактериальной нагрузки и степени контагиозности пациента) проводится только при получении положительного результата быстрого молекулярного теста. В случае получения отрицательного результата анализа методом Xpert MTB/RIF микроскопическое исследование мокроты не проводится и образец рекомендуется направлять только на посев.

Таким образом, при проведении первичной диагностики туберкулеза ВОЗ рекомендует заменять традиционное исследование микроскопии мокроты быстрыми молекулярными тестами (такими как GeneXpert MTB/RIF). Причем если ресурсы позволяют, необходимо исследовать два образца для повышения чувствительности молекулярного теста. Что касается микроскопических исследований, то они ограничены тестированием образцов, положительных на туберкулез, выявленных с применением быстрых молекулярных методов, и выполняются исключительно для оценки степени инфекционной опасности пациента в целях инфекционного контроля, а также для мониторинга лечения. Продолжение

практики проведения микроскопических исследований также позволяет сохранить наработанные навыки в этой сфере на случай, если молекулярные исследования окажутся недоступными.

Далее, если исходный молекулярный тест (имеется в виду Xpert MTB/RIF) выявил чувствительность к рифампицину, необходимо провести ЛРА-анализ к препаратам первого ряда для выявления случаев с монорезистентностью к изониазиду и назначения соответствующей схемы лечения препаратами первого ряда.

В случае подтверждения устойчивости к рифампицину (при наличии или отсутствии устойчивости к изониазиду) рекомендуется провести ЛРА-анализ для препаратов второго ряда. Этот тест также проводят из диагностического материала, причем вне зависимости от результата микроскопии мокроты. Однако рекомендуется учитывать, что для ЛРА-теста частота получения неопределенных результатов при исследовании образцов мокроты с отрицательным результатом микроскопии будет выше в сравнении с образцами, имеющими положительный результат микроскопии. Поэтому в случае получения неинтерпретируемых результатов необходимо дождаться роста культуры и затем уже снова провести ЛРА-анализ для препаратов второго ряда, но на этот раз из культуры.

Проведение быстрого молекулярного теста для выявления ЛУ непосредственно на первичных образцах диагностического материала сокращает время получения результатов и, в зависимости от результатов ЛРА-анализа (для препаратов первого и второго рядов), позволяет своевременно начать адекватную схему химиотерапии, не дожидаясь результатов определения фенотипической ЛЧ, а впоследствии при необходимости корректировать схему лечения после получения результатов фенотипического ТЛЧ.

Образцы с положительным результатом посева подлежат дальнейшей идентификации с последующим направлением на фенотипическое ТЛЧ к ПТП первого и второго рядов вне зависимости от результатов ЛРА для препаратов второго ряда у больных с отрицательными и положительными результатами этого анализа. Такая оптимизация сокращает задержку начала лечения по режиму МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Таким образом, в соответствии с последними международными рекомендациями для диагностики пациентов предпочтение должно отдаваться молекулярным диагностическим тестам и посевам на жидких средах.

Оценивая отечественный опыт микробиологической диагностики туберкулеза, отметим, что в РФ начиная с 2015 г. молекулярно-генетические методы (МГМ) исследования официально включены в схемы обследования пациентов приказом Минздрава от 29.12.14 № 951 и являются обязательными для использования [7].

Согласно вышеуказанному приказу в непрофильных медицинских организациях обязательным диагностическим исследованием при подозрении на туберкулез является микроскопическое исследование 3 проб мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методами Циля – Нильсена или люминесцентным. При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ).

В медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия», обязательными исследованиями при постановке диагноза туберкулеза являются исследования двух образцов диагностического материала методами люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетическим на наличие маркеров ДНК МБТ с определением мутаций устойчивости к ПТП (как минимум, к рифампицину), культуральным на жидкой и плотной питательных средах, видовая идентификация выделенных культур, определение ЛЧ МБТ к ПТП 1-го и 2-го рядов (в зависимости от результатов молекулярно-генетического теста) культуральным методом на жидкой или плотной питательной среде (ППС).

В этой связи необходимо отметить, что в настоящее время в большинстве противотуберкулезных

учреждений России развернуты ПЦР-лаборатории по диагностике туберкулеза. Тем не менее, по нашим наблюдениям, МГМ-исследования, к сожалению, используются пока еще в недостаточном объеме.

Однако если мы рассмотрим в качестве примера алгоритм, используемый в ЦНИИТ (рис.), то увидим, что в соответствии с имеющимися в РФ нормативными документами и рекомендациями [7-10], из 2 образцов мокроты выполняются микроскопическое исследование, посев на жидкую среду и ППС с последующей идентификацией выросшей культуры и определением фенотипической ЛЧ, а также в обязательном порядке проводятся молекулярные тесты на наличие в образцах ДНК МБТ и мутаций, ассоциированных с ЛУ.

Следует отметить, что, помимо молекулярных технологий, одобренных ВОЗ, в РФ прекрасно себя зарекомендовали и с успехом применяются еще 2 отечественные технологии, официально зарегистрированные и разрешенные к использованию [10]:

- мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
- биочиповая технология.

Эти отечественные технологии ничем не уступают технологиям, одобренным и рекомендуемым ВОЗ, и даже имеют некоторые преимущества перед ними.

Так, биочиповая технология «ТБ-ТЕСТ» позволяет определять ЛУ к ПТП 1-го и 2-го рядов и, кро-

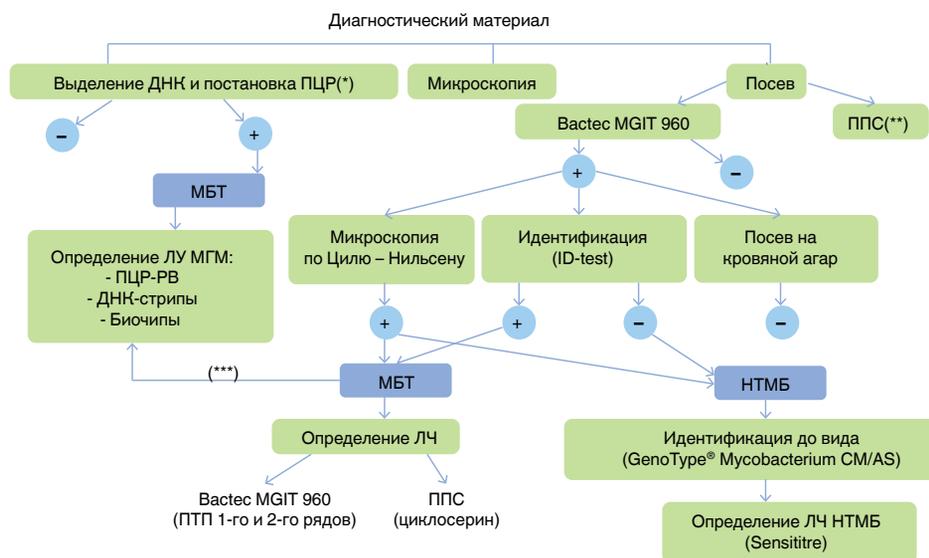


Рис. Алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза и микобактериозов в ЦНИИТ (*) для экспресс-диагностики МЛУ-ТБ возможна также одновременная постановка теста GeneXpert MTB/RIF, (**) при отсутствии роста культуры в системе Bactec MGIT 960, но положительном росте на плотной питательной среде (ППС) дальнейшая работа проводится с полученной на ППС культурой по той же схеме, что и для культуры, полученной на Bactec MGIT 960, (***) при невозможности постановки прямого теста из-за нехватки ДНК

Fig. The algorithm of microbiological diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in CTRI

(*) for express diagnostics of MDR TB it is possible to perform GeneXpert MTB/RIF simultaneously, (**) should there be no growth in Bactec MGIT 960, but there is positive growth on a solid medium, all further work is performed with the culture obtained on the solid medium in the same way as for the culture obtained by Bactec MGIT 960, (***) if it is impossible to perform a direct test due to the lack of DNA

ме того, принадлежность МБТ к тому или иному генетическому кластеру.

В свою очередь, технология ПЦР-РВ обладает большей разрешающей способностью, чем биочиповая или ДНК-стриповая технологии, и позволяет успешно получать результаты исследования для пациентов с отрицательным результатом микроскопии. В настоящее время эта технология дает возможность определять ЛУ к 3 ПТП (рифампицин, изониазид и фторхинолоны). Кроме того, ведутся научные разработки по созданию и последующей регистрации тест-систем и к другим ПТП, что указывает на высокий потенциал и перспективы использования этого метода.

Следует также подчеркнуть, что отечественные тест-системы несравнимо дешевле, чем, скажем, картриджи для анализатора GeneXpert MTB/RIF, что немаловажно в условиях ограниченного финансирования.

Отметим, что в отделе микробиологии ЦНИИТ освоены и используются все вышеперечисленные молекулярно-генетические технологии, как отечественные, так и рекомендуемые ВОЗ. Однако приоритет при проведении диагностических исследований отдается технологиям ПЦР-РВ (тест-системы НПК СИНТОЛ, Россия) и LPA (тест-системы HAIN Lifescience, Германия) как наиболее оптимальным и обеспечивающим полноценную диагностику.

В то же время в алгоритм, разработанный и используемый, например, в Уральском НИИ фтизиопульмонологии, включена технология ПЦР-РВ, по результатам которой выдается заключение о наличии/отсутствии в образце ДНК МБТ и о ее количестве, а для определения мутаций, ассоциированных с ЛУ, преимущественно используется биочиповая технология (ТБ-БИОЧИП, Россия) [2].

Таким образом, в современных отечественных диагностических алгоритмах в качестве молекулярных тестов могут быть использованы различные технологии, которые зарегистрированы и рекомендованы современными нормативными документами, и каждая конкретная лаборатория в РФ имеет возможность выбрать и включить в свой диагностический алгоритм наиболее удобную и подходящую ей технологию с учетом имеющихся местных условий и возможностей. При этом суть диагностического алгоритма не меняется, варьируются лишь взаимозаменяемые молекулярные тесты.

Что касается микроскопии, очевидно, что в настоящее время нецелесообразно исключать микроскопическое исследование из схемы обследования больных, поскольку, помимо всего прочего, метод

микроскопии может помочь заподозрить наличие у пациента нетуберкулезных микобактерий в тех случаях, когда метод ПЦР-РВ показал отсутствие в образце ДНК МБТ, а в мокроте выявлены КУМ.

Следует отметить, что в документе, подготовленном экспертами ЕЛИ, также упоминается о том, что, несмотря на использование методов молекулярной диагностики, необходимо сохранять потенциал выполнения таких традиционных исследований, как микроскопия мокроты, посев и ТЛЧ. Подчеркнуто, что микроскопические и культуральные исследования особенно важны и остаются необходимыми для мониторинга лечения. Кроме того, отмечено, что в настоящее время посевы обеспечивают максимальную диагностическую чувствительность, а традиционные ТЛЧ нужны в помощь диагностике ШЛУ-ТБ и позволяют подобрать соответствующую схему лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ. В будущем, в зависимости от эпидемической ситуации, потребности в традиционных методах могут измениться [1].

В заключение следует отметить, что, сравнивая алгоритмы, рекомендованные экспертами ЕЛИ для стран Европейского региона ВОЗ, и алгоритмы, используемые в соответствии с отечественными нормативными документами в РФ и, в частности, в ЦНИИТ, можно сделать вывод, что, несмотря на некоторые имеющиеся в них различия, основные принципы, на которых они базируются, и подход к диагностическому процессу одинаковы.

И в том и в другом случае при проведении обследования с целью диагностики в обязательном порядке должен быть проведен молекулярный тест, позволяющий очень быстро выявить наличие в диагностическом образце ДНК МБТ и затем (в зависимости от возможностей лаборатории) используется та или иная молекулярно-генетическая технология для выявления (из образца материала) мутаций, ассоциированных с ЛУ, для максимально возможного спектра ПТП 1-го и 2-го рядов.

Такое прямое тестирование ЛУ непосредственно из диагностического материала позволяет в кратчайшие сроки получать данные о резистентности к ПТП 1-го и 2-го рядов и назначать соответствующую схему химиотерапии, что обеспечивает высокую эффективность лечения.

В дальнейшем, после получения результатов посева в автоматизированной системе на жидких средах, являющегося в настоящее время золотым стандартом для исследований ЛЧ к ПТП 1-го и 2-го рядов, схема лечения при необходимости корректируется в соответствии с полученными данными фенотипической ЛЧ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов / Masoud Dara, Soudeh Ehsani, Francis Drobniowski, Ирина Фелькер, Sven Hoffner, Гульмира Калмамбетова, Асмик Маргарян, Евгений Сагалчик, Элина Севастьянова, Наталья Шубладзе, Нукра Синавбарова, Елена Скрыгина, Расим Таирли, Kristin Kremer, Sabine Rüscher-Gerdes, Christopher Gilpin, Wayne Van Gemert, Gunta Dravniece, Эльмира Гурбанова // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – 2017. – 29 с. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1
2. Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н., Еремеева Н. И., Умпелева Т. В., Белоусова К. В., Кравченко М. А. Расчет клинической и экономической эффективности алгоритмов этиологической диагностики туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 65-71.
3. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2012: курс на благополучие. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2012 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/234911/The-European-health-report-2012.-Charting-the-way-to-well-being-Rus.pdf?ua=1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
4. Дорожная карта по предупреждению и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2011 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/169704/e95786r.pdf?ua=1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
5. План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/283968/65wd17r_Rev.1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf?ua=1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
6. План «Остановить ТБ» для 18 наиболее приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, 2007–2015 гг. Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения; 2007 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf?ua=1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
7. Приказ МЗ РФ от 29.12.14 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
10. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – РОФ. – М., 2015. – 35 с.
11. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.13;<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
12. Roadmap to implement the tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. WHO Regional Office for Europe; 2016 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/318233/Roadmap-implement-TBC-action-plan-20162020.pdf, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
13. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe; 2016 (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>, по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
14. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe; 2017 (по состоянию на 15 февраля 2017 г.)
1. *Algoritm laboratornoy diagnostiki i monitoringa lecheniya tuberkuleza legkikh i tuberkuleza s lekarstvennoy ustoychivostyu na osnove primeneniya sovremennykh bystrykh molekulyarnykh metodov.* (Russ. Ed.: Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies). Masoud Dara, Soudeh Ehsani, Francis Drobniowski, Irina Felker, Sven Hoffner, Gulmira Kalmambetova, Asmik Margaryan, Evgeniy Sagalchik, Elina Sevastyanova, Natalya Shubladze, Nukra Sinavbarova, Elena Skrygina, Rasim Tairli, Kristin Kremer, Sabine Rüscher-Gerdes, Christopher Gilpin, Wayne Van Gemert, Gunta Dravniece, Elmira Gurbanova. World Health Organisation, 1998, Regional Office for Europe, 2017, 29 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1
2. Vakhrusheva D.V., Skorniyakov S.N., Eremeeva N.I., Umpeleva T.V., Belousova K.V., Kravchenko M.A. Calculation of clinical and economic efficiency of procedure of etiologic diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 65-71. (In Russ.)
3. *Doklad o sostoyanii zdoravookhraneniya v Evrope 2012: Kurs na blagopoluchie.* (Russ. Ed.: The European health report 2012. Charting the way to well-being). Copenhagen, Regional Office for Europe, 2012, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/234911/The-European-health-report-2012.-Charting-the-way-to-well-being-Rus.pdf?ua=1, Accessed as of February 15, 2017)
4. *Dorozhnaya karta po preduprezhdeniyu i borbe s lekarstvenno-ustoychivym tuberkulezom. Kompleksny plan deystviy po profilaktike i borbe s tuberkulezom s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu v Evropeyskom regione VOZ na 2011–2015 gg.* (Russ. Ed.: Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011–2015). Copenhagen, Regional Office for Europe, 2011, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/169704/e95786r.pdf?ua=1, Accessed as of February 15, 2017).
5. *Plan deystviy po borbe s tuberkulezom dlya Evropeyskogo regiona VOZ na 2016–2020 gg.* (Russ. Ed.: Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020). Regional Office for Europe, 2015, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/283968/65wd17r_Rev.1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf?ua=1, Accessed as of February 15, 2017).
6. *Plan «Ostanovit TB» dlya 18 naibolee prioritnykh stran Evropeyskogo regiona VOZ, 2007–2015 gg.* (Russ. Ed.: Plan to Stop TB in 18 High-priority Countries in the WHO European Region, 2007–2015). Copenhagen, World Health Organisation, 2007, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf?ua=1, Accessed as of February 15, 2017).
7. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
8. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya.* [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 56 p.
9. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудителя.* [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
10. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza.* [Federal clinical recommendations in organisation and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. RSP Publ., Moscow, 2015, 35 p.
11. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, World Health Organization, 2016, (WHO/HTM/TB/2016.13;<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>, Accessed as of February 15, 2017).
12. Roadmap to implement the tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. WHO Regional Office for Europe, 2016, (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/318233/Roadmap-implement-TBC-action-plan-20162020.pdf, Accessed as of February 15, 2017).
13. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2016, (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>, Accessed as of February 15, 2017).
14. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2017 (Accessed as of February 15, 2017).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Севастьянова Элина Викторовна

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: elinasev@yandex.ru

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
заведующая отделом микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Elina V. Sevastyanova

Doctor of Biological Sciences,
Leading Researcher of Microbiology Department.
E-mail: elinasev@yandex.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiological Department
E-mail: lchernousova@mail.ru

Поступила 02.04.2018

Submitted as of 02.04.2018

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М. В. СИНИЦЫН, Н. Ю. ВИРСКИЙ, М. В. ТИТЮХИНА, Б. Г. БАРСКИЙ, Т. И. АБУ АРКУБ, М. В. КАЛИНИНА

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Цель исследования: изучение результатов хирургического лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 345 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом органов дыхания, им выполнено 355 операций. Небольшие вмешательства (189/355; 53,2%) выполнены как срочные у 181 пациента, в основном с низким иммунным статусом. Плановые операции (166/355; 46,8%) выполнены у 164 пациентов, в основном по поводу туберкулеза или его осложнений.

Результаты. У 345 прооперированных пациентов было 2,0% послеоперационных осложнений, связанных с операцией, 1,2% осложнений, не связанных напрямую с хирургическим вмешательством, 0,9% летальных исходов. Резекционные операции были успешно выполнены и у пациентов, не получавших антиретровирусную терапию при низком иммунном статусе. Все 3 случая летальных исходов были у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл и составили среди них 2,3%.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, хирургия туберкулеза, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Синицын М. В., Вирский Н. Ю., Титюхина М. В., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Калинина М. В. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 18-24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24

SURGICAL TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN HIV PATIENTS

M. V. SINITSYN, N. YU. VIRSKIY, M. V. TITYUKHINA, B. G. BARSKIY, T. I. ABU ARKUB, M. V. KALININA

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

The objective of the study: to study the outcomes of surgical treatment of tuberculosis in HIV patients.

Subjects and methods. Surgery outcomes in 345 HIV patients with respiratory tuberculosis were analyzed; totally, 355 surgeries were performed on them. Minor surgeries (189/355; 53.2%) done due to emergency reasons were performed in 181 patients, mostly in those with severe immune suppression. 164 patients had planned surgeries (166/355; 46.8%) mostly due to tuberculosis and its complications.

Results. In 345 operated patients, post-operative complications related to surgery made 2.0%, complications not related directly to surgery made 1.2%, and lethal outcomes made 0.9%. Surgery resections were successful even in the patients receiving no antiretroviral therapy with severe immune suppression. All 3 lethal outcomes occurred in the patients with CD4⁺ count below 200 cell/mcl and they made 2.3% among such patients.

Key words: tuberculosis, HIV infection, surgery of tuberculosis, post-operative complications

For citations: Sinitsyn M.V., Virskiy N.Yu., Tityukhina M.V., Barskiy B.G., Abu Arkub T.I., Kalinina M.V. Surgical treatment of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 18-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24

Современная эпидемическая ситуация характеризуется постоянным увеличением числа больных ВИЧ-инфекцией [7, 10]. Это связано как с регистрацией новых случаев заболевания, так и с продлением срока жизни пациентов в результате широкого применения антиретровирусной терапии (АРТ) [1, 2]. Неуклонное прогрессирование ВИЧ-инфекции сопровождается присоединением вторичных заболеваний, которые часто и определяют длительность жизни пациентов. Одним из наиболее часто встречающихся вторичных заболеваний является туберкулез, риск развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в 20-37 раз выше, чем у ВИЧ-негативных лиц [9].

Необходимость хирургического лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией возникает при недостаточной эффективности противотуберкулезной химиотерапии или при осложненном течении заболевания. Наиболее часто это случается при туберкулезе с лекарственной устойчивостью возбудителя [8, 11, 12].

Цель исследования: изучение результатов хирургического лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В исследование включено 345 больных туберкулезом органов дыхания и ВИЧ-инфекцией, оперированных в отделении торакальной хирургии клиники 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом с 2010 по 2016 г. Большинство составили мужчины – 267/345 (77,4%), женщин было 78/345 (22,6%). Средний возраст пациентов – 34,2 года. Поздние стадии заболевания имели 286/345 (82,8%), из них 4Б стадию – 154, 4В – 132 больных. У остальных 59/345 (17,2%) больных установлена ВИЧ-инфекция 3-й стадии (субклиническая). АРТ получали на момент госпитализации 193/345 (56%) пациента. Также больные различались по уровню иммуносупрессии (рис. 1), определявшемуся по коли-

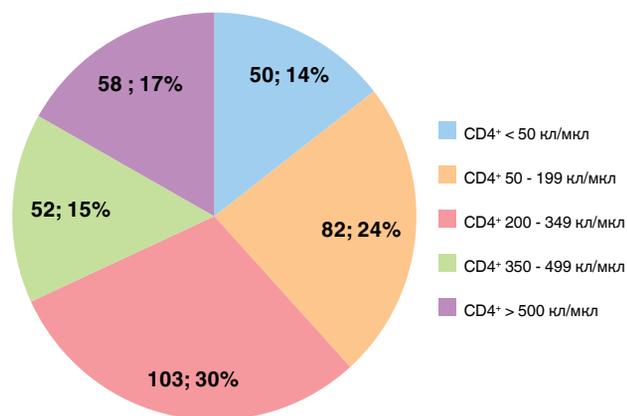


Рис. 1. Распределение больных по количеству CD4⁺-лимфоцитов в крови

Fig. 1. Distribution of patients as per CD4⁺ count

честву CD4⁺-лимфоцитов: менее 200 кл/мкл было у 132 (38,4%) пациентов, 200-499 кл/мкл – у 155 (44,9%) и более 500 кл/мкл – у 58 (16,8%).

Результаты исследования

Всего выполнено 355 операций, большинство – 189 (53,2%) – это небольшие по объему вмешательства, произведенные по экстренным или срочным показаниям в связи с осложненным течением туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Среди этих операций – дренирование плевральных полостей по поводу плевритов и эмпием, вскрытия натечных абсцессов, абсцедирующих лимфоузлов и трахеостомии. Такие операции, как видно из табл. 1, составили 66,9% (91/136) от всех операций, выполненных у пациентов с CD4⁺ < 200 кл/мкл, 49,7% (79/159) – у

пациентов с CD4⁺ 200-499 кл/мкл и лишь 31,1% (19/61) – у пациентов с CD4⁺ > 499 кл/мкл.

Виды и количество выполненных плановых торакальных операций при различном иммунном статусе пациентов представлены в табл. 1, всего их выполнено 166/355 (46,8%).

Из них резекционных операций на легких и бронхах выполнено 73/166 (44,1%), видеоторакоскопий – 63/166 (37,9%), медиастиноскопий – 14/166 (8,4%), резекций ребер – 16/166 (9,6%).

Виды резекционных операций при разных формах туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией представлены в табл. 2. У 71 пациента выполнено 73 операции.

Чаще всего выполняли резекционные операции по поводу диагноза туберкулем(ы) – у 46/71 (64,8%) пациентов, сегментарную резекцию и лобэктомия. Диагноз подтвердился у 40, а у 6/46 (13,0%) пациентов в результате микробиологического и гистологического исследований операционного материала установлен иной диагноз: у 3 – микобактериоз, у 1 – порок развития с формированием кистозно-буллезной деформации легочной ткани, у 1 – саркома Капоши, еще у 1 – хондроматозная гамартома.

По поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза резекционные операции проведены у 19/73 (26,0%) пациентов: лобэктомия – у 6, билобэктомия – у 2 и пневмонэктомия – у 9. У 7 из них с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя сохранялось бактериовыделение на момент операции. У 2 пациентов выполнению пневмонэктомии предшествовала трансстеральная окклюзия главного бронха, то есть 2 пациентам было выполнено по 2 операции.

Одному пациенту из 73 (1,4%) с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), осложнившимся развитием бронхопищеводного сви-

Таблица 1. Виды и количество операций, выполненных по поводу туберкулеза у больных с различным уровнем иммуносупрессии

Table 1. Types and number of surgeries done due to tuberculosis in the patients with different degrees of immune suppression

Виды операций	Количество операций			Всего
	CD4 ⁺ < 200 кл/мкл	CD4 ⁺ 200-499 кл/мкл	CD4 ⁺ > 499 кл/мкл	
Плановые операции (166 операций)				
Сегментарные резекции	7	15	18	40
Лобэктомии	3	6	5	14
Пневмонэктомии	2	4	5	11
Плеврэктомиа с денортизацией легкого	1	1	3	5
Трансстеральная окклюзия главного бронха	-	1	1	2
Разобщения бронхопищеводного свища	-	-	1	1
Видеоторакоскопии (биопсии, санации)	20	36	7	63
Медиастиноскопии	6	7	1	14
Резекции ребер	6	9	1	16
Срочные операции (189 операций)				
Дренирование плевральных полостей, вскрытия натечных абсцессов и абсцедирующих лимфоузлов, трахеостомия	91	79	19	189
Итого	136	159	61	355

Таблица 2. Виды резекционных операций у больных при разных формах туберкулеза

Table 2. Types of resections performed in the patients suffering from different forms of tuberculosis

Операция	Туберкулема	Фиброзно-кавернозный туберкулёз	Плеврит (эмпиема)	Туберкулёз ВГЛУ	Всего
Сегментарная резекция	40	-	-	-	40
Лобэктомия	6	8	-	-	14
Пневмонэктомия	-	9	-	-	9
Пневмонэктомия после трансстеральной окклюзии главного бронха	-	-	2	-	2
Плеврэктомия, декортикация	-	-	5	-	5
Разобщение бронхопищеводного свища	-	-	-	1	1
Всего	40	19	7	1	71

ща, после длительной парентеральной и зондовой энтеральной нутритивной подготовки произведено разобщение свища.

По поводу плеврита или эмпиемы 5 пациентам выполнены плеврэктомия и декортикация.

В послеоперационном периоде у 7 (2,0%) из 345 прооперированных больных имели место осложнения, связанные с операцией. Виды операций и частота осложнений при них представлены в табл. 3. У 1 больного после видеоторакоскопии наблюдали нагноение в месте стояния торакопорта, у 3 больных после резекции ребер заживление ран проходило медленно, пришлось выполнить повторное иссечение пораженных тканей. У 1 больного после лобэктомии послеоперационный период осложнился несостоятельностью культи бронха и ограниченной эмпиемой плевры, проведены дренирование и местное лечение, что позволило ликвидировать осложнение, у 1 пациента после плеврэктомии отмечено развитие эмпиемы плевры, потребовавшее в последующем выполнения торакомиопластики остаточной полости. У 1 пациента после лобэктомии развилось внутриплевральное кровотечение в раннем послеоперационном периоде, для его ликвидации выполнена реторакотомия.

У 4 (1,2%) из 345 прооперированных пациентов возникли осложнения, не связанные напрямую с хирургическим вмешательством: токсический гепатит, острый психоз, псевдомембранозный колит и кандидозный сепсис.

После хирургического вмешательства было 3/345 (0,9%) летальных случаев (табл. 3), у всех 3 пациентов перед операцией уровень CD4⁺-лимфоцитов был ниже 200 кл/мкл [летальность среди пациентов с CD4⁺ менее 200 кл/мкл составила 3/132 (2,3%)]. Двое пациентов скончались после выполнения диагностических операций (один после медиастиноскопии от прогрессирования туберкулеза, другой после торакоскопии от осложнений сепсиса). Еще один больной умер после санационной видеоторакоскопии от прогрессирования генерализованного туберкулеза.

Во многих публикациях, оценивающих результаты хирургических методов лечения различных

Таблица 3. Виды операций, после которых были осложнения или летальные исходы

Table 3. Types of surgeries resulting in post-operative complications or lethal outcomes

Виды операций	Число больных	Осложнения абс. (%)	Летальный исход абс. (%)
Видеоторакоскопия	63	1 (1,6)	2 (3,2)
Медиастиноскопия	14	-	1 (7,1)
Лобэктомия	14	2 (14,3)	-
Плеврэктомия с декортикацией легкого	5	1 (20,0)	-
Резекции ребер	16	3 (18,6)	-

сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, указывается на необходимость проведения АРТ перед операцией [3, 5, 13], так как АРТ предотвращает развитие оппортунистических инфекций в послеоперационном периоде и значительно уменьшает риск инфицирования ВИЧ для персонала. Среди пациентов, прооперированных нами, были лица с низким иммунным статусом, не получавшие АРТ по разным причинам. Из 14 пациентов, которым произведена лобэктомия, АРТ не получали 3, у 2 из них имелись низкие показатели CD4⁺ (менее 100 кл/мкл). В обоих случаях послеоперационный период протекал гладко с 5%-ным и 10%-ным увеличением числа CD4⁺-клеток. Еще у одной пациентки с CD4⁺ 250 кл/мкл при гладком течении послеоперационного периода отмечено снижение их уровня на 20%. Из 11 пациентов, перенесших пневмонэктомию, не проводили АРТ у 5 в связи с высоким уровнем CD4⁺-лимфоцитов или отказа пациента. У всех пациентов в послеоперационном периоде существенных колебаний показателей иммунного статуса не отмечено, не было у них и послеоперационных осложнений.

Приводим два клинических примера успешного хирургического лечения туберкулеза и его осложнений у больных ВИЧ-инфекцией.

Клиническое наблюдение 1

Больной П., 35 лет, проживает в Москве, ВИЧ-инфекция с 2005 г., состоит на учете в Центре СПИДа,

АРТ не получал до заболевания туберкулезом, который был выявлен в 2011 г., когда появились характерные жалобы: кашель, повышение температуры тела, потливость, снижение массы тела. Проходил лечение стационарно с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, прогрессирование. Туберкулез ВГЛУ с легочным компонентом. Туберкулез гортани, левого главного бронха (язвенная форма). При бактериологическом исследовании в мокроте выявлены микобактерии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. Иммунный статус был достаточно низким: $CD4^+$ -лимфоциты 121 кл/мкл (норма 800-1 200 кл/мкл). Стационарное лечение длилось более года (получил 420 доз противотуберкулезных препаратов). В результате лечения прекратилось бактериовыделение (всеми методами), отмечена положительная клинико-рентгенологическая и эндоскопическая динамика. Однако с начала 2014 г. у больного зафиксировано обострение туберкулеза, вновь стал беспокоить кашель, при бронхоскопии выявлен бронходулярный свищ в левом главном бронхе. В дальнейшем стал отмечать поперхивание при приеме пищи, диагностирован бронхопищеводный свищ. При активном туберкулезном процессе в таких случаях от хирургического вмешательства в нашей клинике воздерживаются, ограничиваясь эндоскопическими методами лечения [4]. Пациенту проведена установка пищевода стента (рис. 2). В январе 2015 г. повторно появились жалобы на поперхивание при приеме пищи, диагностировано смещение стента. Для временного закрытия бронхопищеводного соустья и подготовки больного к операции принято решение выполнить стентирование левого главного бронха (рис. 3), предварительно удалив стент из пищевода, продолжить лечение туберкулеза, питание осуществлять через тонкий назогастральный зонд гипернитрогенными смеша-



Рис. 2. Больной П., 35 лет. Компьютерная томография (стрелкой показан бронхопищеводный свищ, в просвете пищевода находится стент)

Fig. 2. Male patient P., 35 years old. Computer tomography (the arrow points at the bronchoesophageal fistula; there is a stent in the esophageal lumen)



Рис. 3. Больной П., 35 лет. Эндофото при эзофагоскопии (стрелкой показано пищеводно-бронхиальное соустье, через которое видна стенка стента, установленного в левый главный бронх)

Fig. 3. Male patient P., 35 years old. Endophoto taken during esophagoscopy (the arrow points at the bronchoesophageal fistula, through which the stent wall can be visualized, which has been installed in the left main bronchi)

ми соответственно энергозатратам пациента в конкретный момент времени. На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная клиническая динамика, увеличилась масса тела, иммунный статус повысился и оставался стабильным на фоне АРТ, $CD4^+$ – 283 кл/мкл, вирусная нагрузка не определялась. Учитывая стихание воспалительной реакции в области патологического бронхопищеводного соустья, отсутствие данных за активный туберкулез, стабильный иммунный статус, было решено выполнить операцию по закрытию бронхопищеводного свища. Операция проведена по стандартной методике из задней торакотомии справа с резекцией 4-го ребра. После выделения свищевого хода последний прошит сшивающим аппаратом и пересечен, аппаратный шов на пищеводе дополнительно укреплен отдельными швами из рассасывающейся полифиламентной нити. Дополнительно в область разобранного соустья подведен лоскут, сформированный из межреберной мышцы. Рана дренирована и ушита послойно. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 5 дней после операции назогастральный зонд удален, больному разрешен прием жидкости, через 10 дней начато питание по щадящей диете, дополненное лечебными смесями. В последующем – питание без ограничений. При контрольном исследовании через 3 мес. после операции пищевод полностью проходим (рис. 4 а, б), дисфагии нет, прибавка массы тела – 11 кг. Прогрессирования ВИЧ-инфекции и туберкулеза не отмечено.

Клиническое наблюдение 2

Больной Г., 24 года, в Москве проживает временно. Туберкулез легких выявлен в 2010 г. (инфиль-

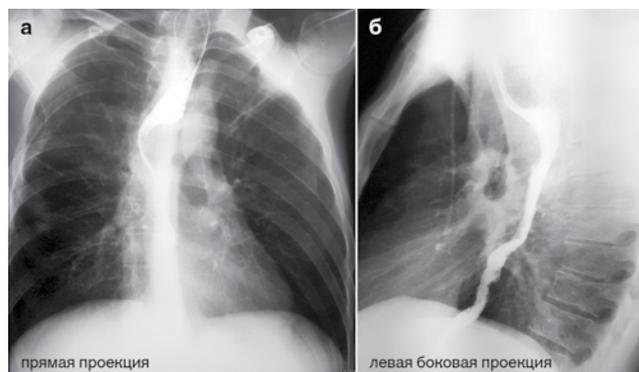


Рис. 4. (а, б). Больной П., 35 лет. Рентгенография с контрастным усилением, выполненная при эзофагогастроскопии (контрастное вещество свободно проходит через деформированный пищевод в желудок, признаков бронхопищеводного соустья нет)

Fig. 4. (a, b). Male patient P., 35 years old. Contrast enhanced X-ray performed during esophagogastroscopy (the contrast freely passes through the deformed esophagus into the stomach, there are no signs of bronchoesophageal fistula)

тративная форма), через 3 мес. противотуберкулезной химиотерапии по I режиму сформировались туберкулемы, выполнена верхняя лобэктомия справа, послеоперационный период без осложнений. В 2013 г. – рецидив туберкулеза, лечился нерегулярно, короткими курсами. В 2015 г. выявлена ВИЧ-инфекция, назначена АРТ. Несмотря на проводимое лечение, туберкулезный процесс прогрессировал. Поступил в клинику для хирургического лечения. При обследовании установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, прогрессирование на фоне АРТ. Фиброзно-кавернозный туберкулез оперированного правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения. МБТ+ (рис. 5). Уровень $CD4^+$ -лимфоцитов 376 кл/мкл. В мокроте обнаружены микобактерии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (S, H, R, E, K, OfI), назначен V режим химиотерапии. После предоперационной подготовки, коррекции нутритивного статуса выполнена пневмонэктомия справа.

Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечена положительная динамика в левом легком в виде рассасывания очагов (рис. 6). Уровень $CD4^+$ через 2 мес. после операции увеличился до 518 кл/мкл.

Заключение

Изучение результатов хирургического лечения проведено у 345 больных ВИЧ-инфекцией, выполнено 355 операций. Небольшие вмешательства – 189/355 (53,2%) – проведены как срочные у 181 пациента, в основном с низким иммунным статусом. Плановые операции составили 166/355 (46,8%), выполнены у 164 пациентов, в основном по поводу туберкулеза или его осложнений.



Рис. 5. Компьютерная томография больного Г. перед операцией (фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого, обсеменение левого легкого)

Fig. 5. Computer tomography of Patient G. before the surgery (fibrous cavernous tuberculosis of the right lung, dissemination in the left lung)



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма больного Г. через 2 мес. после операции (правый гемоторакс заполнен, средостение смещено в сторону операции)

Fig. 6. Survey X-ray of Patient G. in 2 months after the surgery (the right hemithorax is filled in, the mediastinum is shifted towards the operated side)

Результаты операций по поводу туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией (2,0% послеоперационных осложнений, связанных с операцией, 1,2% осложнений, не связанных напрямую с хирургическим вмешательством, 0,9% летальных исходов) сопоставимы с таковыми у больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом [8, 11, 12].

Полученные данные не позволили уточнить информацию о наиболее безопасном уровне

CD4⁺-лимфоцитов для проведения плановых операций по поводу туберкулеза органов дыхания. В то же время у наших пациентов с низким уровнем CD4⁺, не получавших АРТ, успешно выполнены резекционные операции. Данное исследование подтвердило, что у пациентов с уровнем

CD4⁺-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл имеется высокий риск осложнений и летальности [3, 5, 6, 13], именно среди 132 таких пациентов получено, после выполнения небольших малотравматичных операций на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции, 3 (2,3%) летальных случая.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-26.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Синицын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8-18.
3. Корецкая Н. М., Элярт В. Ф., Яновский А. В. и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных больных в условиях пенитенциарной системы: особенности пред- и послеоперационного ведения // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 53-54. Doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-53-56.
4. Мальцев Р. В., Матросов М. В., Решетников М. Н., Антипов А. Г., Ловачева О. В. Эндоскопическое лечение трахеоэзофагеального свища при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 60-65.
5. Пантелеев А. М., Басек Т. С., Никулина О. В. Безопасность хирургических методов лечения туберкулеза органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 18-20.
6. Синицын М. В., Решетников М. Н., Соколова И. А., Плоткин Д. В., Вирский Н. Ю., Барский Б. Г. Диагностика заболеваний органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией с помощью видеоэндоскопических технологий // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – Т. 33, № 2. – С. 17-22.
7. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень за 2017 год. <http://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>
8. Calligaro G., Moodley L., Symons G., Dheda K. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis // J. Thora. Dis. – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 186-195. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.11>
9. Getahun H., Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: The epidemiology and the response // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. S201-S207. <https://doi.org/10.1086/651492>
10. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016/ <http://www.who.int/tb/publications/ru/>
11. Harris et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and metaanalysis // BMC Infect. Diseases. – 2016. – Vol. 16. – P. 262 <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0>
12. Marrone M. T., Venkataramanan V., Goodman M. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17. – P. 6-16. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0198>
13. Nagasaka S., Yazaki H., Ito H., Ok S., Kuwata H., Seike A., Kitazawa S., Fukuda S., Hosaka S. Effect of CD4⁺ T-lymphocyte count on hospital outcome of elective general thoracic surgery patients with human immunodeficiency virus // Gener. Thorac. Cardiovasc. Surgery. 2011. – Vol. 59, № 11. – P. 743-747. doi: 10.1007/s11748-011-0808-y.

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Sinityn M.V., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Kotova E.A. Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases detected in the city of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 17-26. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A., Sinityn M.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.)
3. Koretskaya N.M., Elyart V.F., Yanovskiy A.V. et al. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in the penitentiary system: specific features in pre- and post-operative patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 12, pp. 53-54. (In Russ.) Doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-53-56.
4. Maltsev R.V., Matrosov M.V., Reshetnikov M.N., Antipov A.G., Lovacheva O.V. Endoscopic treatment of bronchoesophageal fistula in tuberculosis of chest lymph nodes in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 5, pp. 60-65. (In Russ.)
5. Pantelev A.M., Basek T.S., Nikulina O.V. Safety of surgical method of chest tuberculosis treatment in HIV patients. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2014, no. 1-2, pp. 18-20. (In Russ.)
6. Sinityn M.V., Reshetnikov M.N., Sokolina I.A., Plotkin D.V., Virskiy N.Yu., Barskiy B.G. Diagnostics of chest diseases in HIV patients using video-assisted endosurgical technologies. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*, 2017, vol. 33, no. 2, pp. 17-22. (In Russ.)
7. UNAIDS. *Informatsionny byulleten za 2017 god.* (Russ. version: Fact sheet – Latest statistics on the status of the AIDS epidemic, 2017). <http://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>
8. Calligaro G., Moodley L., Symons G., Dheda K. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *J. Thora. Dis.*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 186-195. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.11>
9. Getahun H., Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: The epidemiology and the response. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 50, pp. S201-S207. <https://doi.org/10.1086/651492>
10. Global tuberculosis report 2016. Geneva, World Health Organization, 2016/ <http://www.who.int/tb/publications/ru/>
11. Harris et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *BMC Infect. Diseases*, 2016, vol. 16, pp. 262 <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0>
12. Marrone M. T., Venkataramanan V., Goodman M. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, pp. 6-16. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0198>
13. Nagasaka S., Yazaki H., Ito H., Ok S., Kuwata H., Seike A., Kitazawa S., Fukuda S., Hosaka S. Effect of CD4⁺ T-lymphocyte count on hospital outcome of elective general thoracic surgery patients with human immunodeficiency virus. *Gener. Thorac. Cardiovasc. Surgery*, 2011, vol. 59, no. 11, pp. 743-747. doi: 10.1007/s11748-011-0808-y.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Синицын Михаил Валерьевич

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и организационно-методической работе.
107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10.
E-mail: msinitsyn@mail.ru

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
107014, Москва, ул. Барболина, д. 3.
Тел.: 8 (499) 268-25-20.

Вирский Николай Юрьевич

врач-торакальный хирург.
E-mail: taxol@bk.ru

Титюхина Марина Викторовна

доктор медицинских наук,
заведующая отделением гравитационной хирургии и экстракорпоральных методов лечения.
E-mail: marina-tit@mail.ru

Барский Борис Григорьевич

кандидат медицинских наук,
заведующий хирургическим отделением.
E-mail: tamila89.07@mail.ru

Абу Аркуб Тамила Исмаиловна

врач-торакальный хирург туберкулезного хирургического отделения.
E-mail: tamila89.07@mail.ru

Калинина Марина Валерьевна

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр туберкулезного хирургического отделения.
E-mail: taxol@bk.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Mikhail V. Sinitsyn

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director in Reporting and Statistics.
10, Stromynka St.,
Moscow, 107014
E-mail: msinitsyn@mail.ru

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
3, Barbolina St.,
Moscow, 107014
Phone: +7 (499) 268-25-20.

Nikolay Yu. Virskiy

Doctor, Chest Surgeon.
E-mail: taxol@bk.ru

Marina V. Tityukhina

Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Gravitational Surgery and Extracorporeal Treatment Methods.
E-mail: marina-tit@mail.ru

Boris G. Barskiy

Candidate of Medical Sciences,
Head of Surgery Department.
E-mail: tamila89.07@mail.ru

Tamila I. Abu Arkub

Thoracic Surgeon
of Tuberculosis Surgery Unit.
E-mail: tamila89.07@mail.ru

Marina V. Kalinina

Candidate of Medical Sciences,
Phthysiologist of Tuberculosis Surgery Department.
E-mail: taxol@bk.ru

Поступила 15.01.2018

Submitted as of 15.01.2018

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

С. А. ПОПОВ¹, Т. П. САБГАЙДА^{1,2}, Т. С. РАДИНА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр физиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (ТБ-МЛУ) становятся главной проблемой для национальных программ борьбы с туберкулезом. Выводы из разных исследований ассоциаций ВИЧ-инфекции и мультирезистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) среди больных туберкулезом не всегда однозначны и очевидны.

Цель: обобщение данных о связи между ВИЧ-инфекцией и ТБ-МЛУ среди впервые выявленных больных посредством систематического обзора опубликованных результатов исследований.

Методика исследования. Проведена оценка качества исходных данных, точности и достоверности. Построены аппроксимирующие функции динамики ВИЧ-инфекция/ТБ-МЛУ и ТБ-МЛУ у впервые выявленных больных по данным 11 отобранных исследований. Для включенных в анализ исследований оценивали общий эффект влияния фактора ВИЧ-инфекции на ТБ-МЛУ.

Результаты. Анализ данных обобщенной группы впервые выявленных больных показал, что оценки риска выявления МЛУ МБТ у коинфицированных ВИЧ-инфекция/ТБ более высокие (OR 2,76; 95%-ный ДИ 2,35-3,24), чем среди больных туберкулезом с отрицательным ВИЧ-статусом, что свидетельствует о существенной положительной эпидемиологической связи между положительным статусом ВИЧ и МЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, туберкулез и ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32

ASSESSMENT OF CORRELATION BETWEEN HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

S. A. POPOV¹, T. P. SABGAYDA^{1,2}, T. S. RADINA¹

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

Human immunodeficiency virus (HIV) and tuberculosis with multiple drug resistance (MDR TB) are becoming the major problem for national tuberculosis control programs. Conclusions made by various studies investigating the association of HIV infection and multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria in tuberculosis patients are not always unambiguous and evident.

The objective: to summarize data on the correlation between HIV infection and MDR TB among new cases through the systematic review of published results of studies.

Research methods. The quality, accuracy and authenticity of the initial data were assessed. Approximating functions of changes in HIV-TB-MDR and TB-MDR were built for new cases basing on the data of 11 selected studies. The general effect of HIV infection impact factor on TB-MDR was assessed for the studies included into the analysis.

Results. Data analysis for the consolidated group of new cases showed that the assessment of the risk of MDR detection was higher in those with TB/HIV co-infection (OR 2.76; 95% CI 2.35-3.24) versus HIV negative tuberculosis patients, which provided the evidence of the existing positive epidemiological correlation between the positive HIV status and MDR TB.

Key words: multiple drug resistant tuberculosis, TB/HIV co-infection

For citations: Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 25-32. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32

Туберкулез (ТБ) и ВИЧ-инфекция являются хроническими инфекционными заболеваниями и на протяжении уже многих лет взаимно влияют на ход эпидемических процессов [24]. Туберкулез является ведущей причиной смертности среди людей, живущих с ВИЧ [15]. По данным информационного бюллетеня Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; октябрь 2017 г.), в 2016 г. выявлено 1,4 млн новых случаев заболевания ТБ среди ВИЧ-позитивных,

и ТБ было вызвано 40% случаев смерти среди ВИЧ-инфицированных (около 400 тыс. человек). Вероятность того, что у людей, живущих с ВИЧ, разовьется активная форма ТБ, в 20-30 раз превышает аналогичный показатель среди людей, не инфицированных ВИЧ [4].

ВИЧ-инфекция является самым мощным фактором, увеличивающим риск заболевания ТБ. Если для обычного человека риск заболевания активным

ТБ составляет 5-10% на протяжении всей жизни, то для больного ВИЧ-инфекцией – 5-10% в течение одного года из-за прогрессивного снижения иммунитета [9, 19, 33]. Кроме того, течение ТБ у больных коинфекцией отличается быстрым прогрессированием и склонностью к обширной диссеминации [29].

ВОЗ констатировала, что туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) становится главной проблемой для программ борьбы с ТБ, будучи широко распространенным во всем мире, даже в странах с высоким уровнем доходов и с низким уровнем заболеваемости ТБ [27]. По данным ВОЗ, в 2010 г. зарегистрированная во всем мире доля МЛУ-ТБ колебалась от 0 до 28,3% среди новых случаев ТБ от 0 до 61,6% и среди ранее леченных случаев ТБ [27]. Истинные масштабы МЛУ-ТБ не определены из-за отсутствия информации о распространенности из всех стран [41]. Наибольшим бременем проблема МЛУ-ТБ ложится на три страны: Индию, Китай и Российскую Федерацию. На долю этих стран в совокупности приходится почти половина всех случаев в мире [4].

В Российской Федерации ТБ уступил первенство по уровню смертности от ВИЧ-инфекции, составляя треть (31,5% в 2016 г.) всех смертей от инфекционных заболеваний. В 2016 г. стандартизованная смертность от него составляла 7,0 на 100 тыс. населения, что втрое меньше показателя 2005 г. (20,8), когда наблюдался пик смертности от ТБ [14]. Несмотря на выраженное снижение показателей смертности и заболеваемости ТБ, распространение ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ) неуклонно растет. Эффективность лечения таких больных не превышает 35-40%, и они представляют серьезную эпидемическую опасность для окружающих за счет массивного и стойкого бактериовыделения на протяжении 4 мес. и более [11].

Вопрос о влиянии ВИЧ-инфекции на риск обнаружения МЛУ у больных ТБ остается не вполне выясненным. У лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), независимо от их социального статуса и материальной обеспеченности, ВИЧ-инфекция как фактор риска приводит к нарушению функции иммунитета и благоприятствует развитию ТБ [11]. Считается, что живущие с ВИЧ лица подвергаются более высокому риску развития ТБ с МЛУ возбудителя [25]. Отмечается, что больные ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ имеют в среднем более низкие показатели клеточного иммунитета, чем пациенты с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам [3]. Формированию устойчивых к действию лекарственных средств МБТ способствует угнетение клеточного иммунитета, которое первоначально выступает как фактор риска, а затем способствует развитию ТБ у инфицированного возбудителем ТБ человека.

При развитии коморбидных процессов количество фагоцитов увеличивается, но фагоцитоз МБТ в основном остается незавершенным. Массивность бактериовыделения у пациентов с ВИЧ-и/ТБ более выражена [5, 6], соответственно, риск появления среди микобактерий, устойчивых к действию противотуберкулезных препаратов штаммов, возрастает [13].

Выводы из разных исследований ассоциаций ВИЧ-инфекции и резистентности к лекарственным препаратам среди пациентов с ТБ достаточно противоречивы. В некоторых публикациях обнаружено, что у пациентов, инфицированных МБТ и ВИЧ, наблюдались повышенные риски МЛУ МБТ [20-22, 34], в то время как в других исследованиях не обнаружено повышенного риска (он остается менее ясным в исследованиях отдельных групп населения) [26, 30, 38, 40]. Вопрос о том, приводит ли ВИЧ-инфекция к повышенному риску формирования резистентности к лекарственным препаратам, остается дискутируемым.

Цель: обобщение данных о связи между ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных посредством систематического обзора опубликованных результатов исследований.

Материалы и методы

Анализ опубликованных результатов исследований проводили по содержанию данных о резистентности МБТ с указанием статуса ВИЧ-инфицирования.

Подбор источников литературы для анализа выполняли путем компьютеризированного поиска подходящих результатов исследования с использованием баз данных Medline/PubMed и Google Scholar с проверкой ссылочных списков в найденных публикациях. Поиск в базах данных проводили по следующим терминам: резистентность МБТ к лекарственным средствам и ВИЧ, МЛУ МБТ и ВИЧ, МЛУ-ТБ и ВИЧ/СПИД, факторы риска МЛУ-ТБ, детерминанты МЛУ-ТБ, предикторы МЛУ-ТБ. Поиск также проводили для перекрестных ссылок из списков идентифицированных оригинальных статей и обзоров.

Из найденных по ключевым словам источников отбирали публикации со статистическими данными исследования случаев заболевания или данные когортных исследований, в которых сообщалось о ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ. Из них для анализа отбирали статьи, в которых были представлены результаты, основанные на чувствительности МБТ к рифампицину и изониазиду, а также указаны наличие и отсутствие ВИЧ-инфицирования (без ограничения даты публикации). Отбирали публикации, содержащие оценки относительных рисков или позволяющие их вычислить. Уже из этих публикаций отбирали те, где указана информация, касающаяся впервые выявленных больных.

Для отобранных публикаций оценивали качество данных на основе факта указания метода определения МЛУ-ТБ, размера выборки, использования корректных статистических методов для оценки взаимосвязи между МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией, учета потенциальных факторов развития МЛУ (демографических, социально-экономических, предыдущего лечения ТБ, наличия контакта с потенциальными источниками инфекции). В анализ не включали исследования с сомнительным качеством.

Содержащиеся в каждой публикации данные были введены в предварительно разработанную таблицу в стандартизированных форматах. Учитывали исследования, в которых сообщалось о результатах по меньшей мере у 50 пациентов; когортные исследования с выбывшими из-под наблюдения менее 15%; исследования, в которых при формировании групп сравнения учитывались демографические показатели; исследования, в которых четко разделена информация для неизвестного ВИЧ-статуса, ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных лиц; исследования, в которых указывалась отдельная информация о впервые выявленных и ранее леченных пациентах. В анализ не включали исследования, проведенные на данных о заболеваниях ТБ в пеницинарных учреждениях.

Ввод и статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 7.0. Для анализа данных использовали Epi-info версии 3.2.1 и Statistica версии 6.0. Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сравнивали аппроксимирующие функции динамики ВИЧ-инфекция/ТБ-МЛУ и ТБ-МЛУ у впервые выявленных больных по данным 11 исследований.

Для включенных в анализ исследований оценивали общее влияние ВИЧ-инфекции на МЛУ-ТБ [16], рассчитанное на основе обобщения данных индивидуальных исследований и измеренное с помощью коэффициента отношения шансов (Odds ratio) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ). Доверительный интервал рассчитывали по модели случайных эффектов через натуральные логарифмы отношения шансов в каждом исследовании с последующим потенцированием обобщенной оценки [1].

Для представления результатов строили точечную диаграмму значений отношения шансов с линейным представлением границ доверительного интервала, упорядоченную по возрастанию величины весового коэффициента (обратно пропорционального вариации). Вместо стандартного для метаанализа форест-графика информация об анализируемых исследованиях приведена в статье в табличном виде, а интервальные оценки величин эффектов каждого из включенных в анализ иссле-

дования отображены отрезками соответствующей длины на рисунке.

Результаты исследования

Всего из первоначального поиска с помощью PubMed, GoogleScholar и перекрестных ссылок выявлено 956 оригинальных статей по ключевым словосочетаниям. Из них 829 были исключены после отбора по названиям и рефератам как заведомо не соответствующие условиям отбора. Из оставшихся 127 статей исключено 86 исследований, которые не рассматривали ВИЧ как независимую переменную, а также 25 публикаций, в которых не выделяли данные для первично выявленных больных. Кроме того, в анализе не использовали публикации, если размер каждой из сравниваемых выборок был меньше 50 [2, 5, 36, 38], и статью без полного доступа к данным [31]. В итоге для анализа использовали 11 статей с общим числом пациентов 20 728 человек.

Одно из 11 исследований, отобранных для анализа, было контролируемым исследованием [23], а остальные 10 – исследованиями типа поперечного среза [7, 8, 12, 17, 18, 21, 28, 32, 37, 39, 42]. С 1995 по 2016 г. опубликованы результаты 11 исследований, посвященных влиянию ВИЧ на формирование МЛУ-ТБ у впервые выявленных больных, в которых число наблюдений варьировало от 204 в России [11] до 6 757 во Франции [39]. Оба используемые российские исследования проведены в Сибири, причем результаты исследования Н. М. Корецкой и А. Н. Наркевич изложены в двух последовательных публикациях в одном журнале [7, 8].

В табл. 1 представлены количество наблюдений и доля МЛУ-ТБ среди ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в 11 взятых для анализа публикациях.

В табл. 1 наблюдения расположены в порядке их опубликования. Виден рост доли МЛУ-ТБ среди пациентов обеих групп. При этом в начале эпидемического распространения ВИЧ доля МЛУ-ТБ среди ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов была одинакова, а в последние годы она существенно больше среди ВИЧ-позитивных.

Динамика роста частоты распространения МЛУ-ТБ хорошо аппроксимируется экспоненциальной кривой и среди ВИЧ-позитивных, и среди ВИЧ-негативных пациентов (рис. 1), при этом показатель степени функции, построенной для ВИЧ-позитивных регрессионной модели поведения кривой, больше, чем для ВИЧ-негативных пациентов.

На рис. 1 указаны функции (y) – доля больных с МЛУ МБТ и качества аппроксимации (R^2) – коэффициент детерминации. При этом большая величина показателя качества аппроксимации (R^2) свидетельствует о лучшем описании роста частоты МЛУ среди ВИЧ-инфицированных экспоненциальной функцией, формально свидетельствующей

Таблица 1. Характеристика информации в публикациях, отобранных для анализа влияния ВИЧ на формирование МЛУ-ТБ у впервые выявленных больных

Table 1. Characteristics of information in the publications selected for analysis of HIV impact on the formation of MDR TB in new cases

Источник	Год	Страна	ВИЧ-позитивные пациенты		ВИЧ-негативные пациенты	
			число пациентов	доля МЛУ (%)	число пациентов	доля МЛУ (%)
Ausina V. et al.	1995	Испания	184	0,5	317	0,6
Chum H. J. et al.	1996	Танзания	275	0,4	816	0,4
Post F. A. et al.	1997	ЮАР	93	3,2	115	2,6
Schwoebel V. et al.	1998	Франция	893	1,2	5 864	0,3
Yoshiyama T. et al.	2001	Тайланд	377	8,5	474	4,4
Conaty S. J. et al.	2004	Уэльс	274	3,6	7 936	1,0
Joseph P. et al.	2006	Гаити	115	10,0	166	3,0
Haar C. H. et al.	2007	Нидерланды	308	1,6	646	0,6
Нестеренко А. В.	2013	Россия	92	17,4	112	7,1
Корецкая Н. М., Наркевич А. Н.	2013А, 2013В	Россия	111	45,1	341	28,5
Anti-tuberculosis drug resistance	2016	Украина	195	35,4	1 024	22,1

**Рис. 1.** Динамика доли множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (сплошные линии) среди ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов и ее аппроксимация экспоненциальной кривой (пунктирные линии)

Fig. 1. Changes in the portion of multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria (solid lines) among HIV positive and HIV negative patients and its approximation by the exponential curve (dotted line)

о нарастании влияния какого-либо фактора(ов) на ассоциацию с МЛУ. Среди ВИЧ-инфицированных таким фактором может быть совмещенная устойчивость ВИЧ к антиретровирусным препаратам и МБТ – к противотуберкулезным.

Ассоциацию ВИЧ и ТБ с МЛУ оценивали с помощью показателя отношения шансов и его доверительного интервала. Из 11 исследований в 3 показано отсутствие ассоциации ВИЧ-инфицирования и МЛУ, эти исследования были проведены в Испании, Танзании и Южной Африке в 1995-1997 гг. (табл. 2).

Основываясь на 11 наблюдательных исследованиях, включенных в этот анализ, и при использовании модели фиксированных исследований суммарный коэффициент отношения шансов (OR) составил 2,87 (95%-ный ДИ от 2,42 до 3,41), т. е. показатель ассоциации ВИЧ-инфицирования и МЛУ достоверно превышает единицу.

Таблица 2. Показатели ассоциации ВИЧ-инфицирования и множественной лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных (отношение шансов OR и 95%-ный доверительный интервал) в публикациях, отобранных для анализа

Table 2. Rates of association of HIV infection and multiple drug resistance among new cases (odds ratio and 95% confidence interval) in the publications selected to be analyzed

Источник	Год	Страна	OR	95%-ный ДИ
Ausina V. et al.	1995	Испания	0,86	3,85-12,15
Chum H. J. et al.	1996	Танзания	0,99	4,54-10,64
Post F. A. et al.	1997	ЮАР	1,24	0,19-7,94
Schwoebel V. et al.	1998	Франция	3,3	1,5-7,3
Yoshiyama T. et al.	2001	Тайланд	2,0	1,10-3,67
Conaty S. J. et al.	2004	Уэльс	2,5	1,2-5,2
Joseph P. et al.	2006	Гаити	3,2	1,1-8,9
Haar C. H. et al.	2007	Нидерланды	2,78	1,09-7,10
Нестеренко А. В.	2013	Россия	2,74	1,04-7,40
Корецкая Н. М., Наркевич А. Н.	2013А, 2013В	Россия	2,06	1,29-3,28
Anti-tuberculosis drug resistance	2016	Украина	1,93	1,39-2,69

Анализируемые данные разных исследований имели неодинаковую точность, что отразилось на разных доверительных интервалах (рис. 2).

На рис. 2 самые верхние линии отражают доверительные интервалы для самых точных исследований, самые нижние – исследования с меньшей точностью. Здесь точность оценивали во весу исследования, оцененного по модели с фиксированным эффектом. Практически все линии расположены правее значения 1, которое соответствует ситуации отсутствия влияния ВИЧ на формирование МЛУ у пациентов с ТБ.

При сравнении выборок по доле МЛУ среди ВИЧ-инфицированных χ^2 составляет 543,7

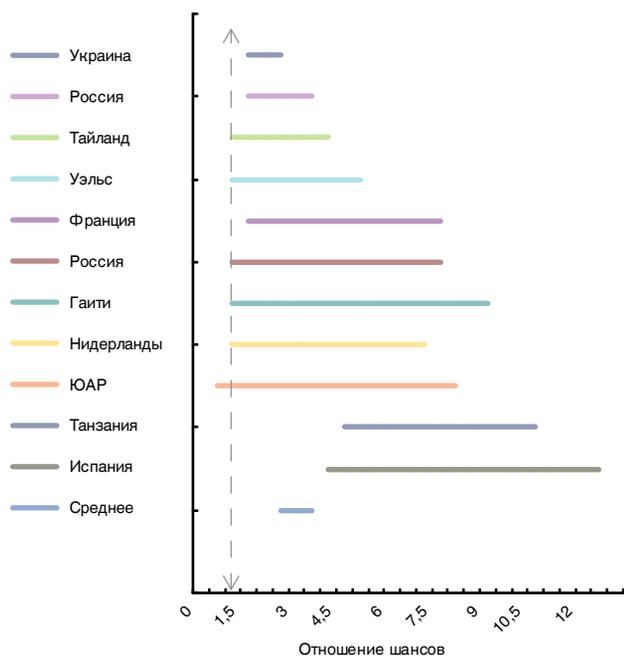


Рис. 2. Доверительные интервалы (сплошные линии) в разных исследованиях ассоциации между ВИЧ/СПИДом и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Fig. 2. Confidence intervals (solid lines) in different studies investigating associations between HIV/AIDS and multiple drug resistant tuberculosis

($p < 0,0001$), а среди пациентов без ВИЧ – 2 624,8 ($p < 0,0001$), что свидетельствует о наличии выраженной гетерогенности общей выборки. Это означает, что в данном случае для анализа ассоциации ВИЧ и МЛУ у пациентов с ТБ в объединенной выборке следует использовать модель со случайным эффектом.

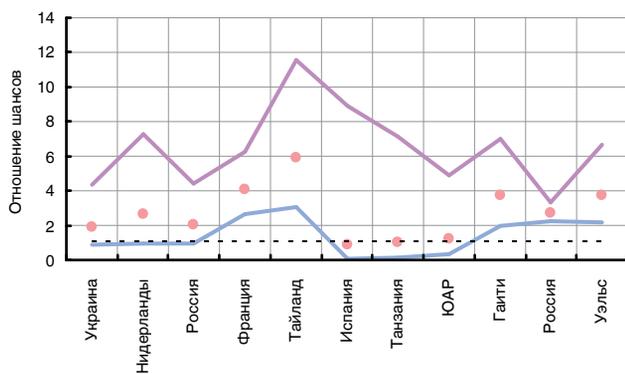


Рис. 3. Диаграмма значений отношения шансов (точки) и их доверительных интервалов (сплошные линии), упорядоченных по возрастанию величины веса исследования, оцененных по модели со случайным эффектом. Пояснения в тексте

Fig. 3. The diagram of values of odds ratios (dots) and their confidence intervals (solid lines), organized as per increase of the value of the study weight, assessed based on the model with random effect. Commented in the text

Расчет на ее основе доверительных интервалов отношений шансов и веса каждого исследования также показал наличие ассоциации ВИЧ-инфицирования и МЛУ (рис. 3). На рис. 3 приведено иное представление доверительных интервалов с добавлением значений отношения шансов, упорядоченных по оцененному весу исследования, что подтвердило результаты, полученные ранее по модели с фиксированным эффектом.

На рис. 3 четко видно отсутствие ассоциации ВИЧ-инфицирования и МЛУ в исследованиях, проведенных в Испании, Танзании и Южной Африке, что было получено на модели с фиксированным эффектом. Пунктирной линией отражена граница, ниже которой нет влияния ВИЧ на МЛУ.

Основываясь на модели со случайным эффектом, мы получили несколько меньшее значение суммарного коэффициента отношения шансов (OR), которое после потенцирования составило 2,23 (95%-ный ДИ от 1,77 до 2,81). Однако и в этом случае также достоверно показано наличие ассоциации между ВИЧ-инфицированием и МЛУ у впервые выявленных больных.

Заключение

Существует значительная положительная связь между наличием ВИЧ-инфицирования и ТБ-МЛУ среди впервые выявленных случаев ТБ. Такие результаты не противоречат результатам других исследователей [35, 39]. Полученные в этих публикациях менее определенные выводы основывались на анализе данных всех пациентов, не только впервые выявленных.

В исследовании Н. М. Корецкой и И. А. Большаковой [5], не включенном в анализ из-за недостаточного числа наблюдений, выявленные авторами различия были недостаточно выражены и не имели достоверной разницы в частоте первичной лекарственной устойчивости МБТ к препаратам основного и резервного рядов у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов, однако необходимо отметить, что в нем исследователи отбирали узкую группу пациентов только с диссеминированным ТБ. В более поздней публикации [6] этими же авторами установлена существенно более тяжелая ситуация по лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных ТБ с положительным ВИЧ-статусом. По-видимому, влиянием иммунного статуса пациентов можно объяснить различие получаемых в разных исследованиях результатов при анализе малых групп пациентов.

Об устойчивости полученных нами результатов свидетельствуют расчеты, проведенные при добавлении 1 712 наблюдений из 4 публикаций с размером выборок менее 50 пациентов. Обобщенный коэффициент OR для модели с фиксированным эффектом получился равным 2,76 (2,35-3,24), что еще больше смещено вправо от линии со значением

единицы, т. е. проявление влияния ВИЧ-инфицирования на формирование МЛУ у впервые выявленных больных становится еще более выраженной.

Механизмы такого влияния не вполне раскрыты, однако выраженность риска распространения МЛУ МБТ среди пациентов ВИЧ-ТБ на фоне ро-

ста распространения ВИЧ-инфекции заставляет учитывать все факторы при составлении программ мероприятий по предупреждению этих заболеваний: от ранней диагностики до мер инфекционного контроля, а также обмен данными регистров заболеваемости этих нозологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дембицкий С. С. Метаанализ: ключевые понятия и основы вычислений (на примере данных кросс-национальных исследований) // Социология: теория, методы, маркетинг. - 2012. - № 3. - С. 160-174.
2. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Зарбуев А. Н., Унтанова Л. С., Савилов Е. Д. Исследование генетического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* при сочетанной патологии с ВИЧ-инфекцией в Восточно-Сибирском регионе // Acta Biomedica Scientifica. - 2012. - Т. 87, № 5-1. - С. 47-50.
3. Зайцева Е. В., Владимиров К. Б., Иванов А. К. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарной системе Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Туб. и болезни легких. - 2010. - № 9. - С. 25-28.
4. Информационный бюллетень ВОЗ. Октябрь 2017 г. ВОЗ. /URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>
5. Корецкая Н. М., Большакова И. А. Биологические свойства микобактерий у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных лиц с диссеминированным туберкулезом легких // Сибирское медицинское обозрение. - 2012. - Т. 76, № 4. - С. 62-66.
6. Корецкая Н. М., Большакова И. А. Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 2. - С. 16-20.
7. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Красноярском крае // Академ. журнал Западной Сибири. - 2013. - № 1. - С. 51-52.
8. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Выявление и характеристика туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией // Академ. журнал Западной Сибири. - 2013. - № 1. - С. 52-53.
9. Лечение туберкулеза / Рекомендации, 4-е издание. - Женева: Европейское региональное бюро ВОЗ. - 2011. - 183 с.
10. Маркелов Ю. М., Нарвская О. В. Циркуляция штаммов возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью на территории Республики Карелия // Туб. и болезни легких. - 2010. - № 2. - С. 54-57.
11. Мордык А. В., Цыганкова Е. А., Пузырева Л. В., Турица А. А. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) // Дальневосточный мед. журнал. - 2014. - № 1. - С. 126-130.
12. Нестеренко А. В. Клиническое течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Фтизиатрия и пульмонология. - 2013. - Т. 7, № 2. - С. 29-33.
13. Синицин М. В., Богдельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) // Туб. и болезни легких. - 2010. - № 10. - С. 3-9.
14. Социально-значимые заболевания населения России в 2016 г. (Статистические материалы). - 2017. - М.: ЦНИИОИЗ. - 64 с. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya.html>
15. Тен М. Б., Литяева Л. А., Парфенова Т. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей в Оренбургской области // Инфекционные болезни. - 2011. - Т. 9, № 2. - С. 97-99.
16. An introduction to meta-analysis. The Cochrane Collaboration open learning material/URL: <http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/mod3.htm>
17. Anti-tuberculosis drug resistance among tuberculosis patients in Ukraine and risk factors for MDR-TB. Results of the first national survey, 2013-2014/World Health Organization. - 2016. - Copenhagen. - 28 p.

REFERENCES

1. Dembitskiy S.S. Meta-analysis: key notions and basics of calculations (using cross-national research) *Sotsiologiya: Teoriya, Metody, Marketing*, 2012, no. 3, pp. 160-174. (In Russ.)
2. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Zarbuev A.N., Untanova L.S., Savilov E.D. Investigation of genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* with HIV co-infection in the East Siberian Region. *Acta Biomedica Scientifica*, 2012, vol. 87, no. 5-1, pp. 47-50. (In Russ.)
3. Zaytseva E.V., Vladimirov K.B., Ivanov A.K. Drug resistance of tuberculous mycobacteria in HIV patients in the penitentiary system of St. Petersburg and Leningrad Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 9, pp. 25-28. (In Russ.)
4. WHO Information Bulletin. October, 2017, WHO, /URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/> (In Russ.)
5. Koretskaya N.M., Bolshakova I.A. Biological properties of mycobacteria in HIV-negative and HIV-positive patients suffering from disseminated pulmonary tuberculosis. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2012, vol. 76, no. 4, pp. 62-66. (In Russ.)
6. Koretskaya N.M., Bolshakova I.A. Typical features of primary drug resistance and viability of mycobacteria in tuberculosis patients with concurrent HIV-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 2, pp. 16-20. (In Russ.)
7. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. Multiple drug resistance in new pulmonary tuberculosis patients in Krasnoyarskiy Kray. *Akadem. Journal Zapadnoy Sibiri*, 2013, no. 1, pp. 51-52. (In Russ.)
8. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. Detection and characteristics of respiratory tuberculosis in HIV infection. *Akadem. Journal Zapadnoy Sibiri*, 2013, no. 1, pp. 52-53. (In Russ.)
9. *Lecheniye tuberkuleza. Rekomendatsii. (chervertoye izdaniye)*. (Russ. ed.: Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed.) Geneva, Regional Office for Europe, 2011, 183 p.
10. Markelov Yu.M., Narvskaya O.V. Circulation of drug resistant tuberculosis strains on the territory of Karelia Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 2, pp. 54-57. (In Russ.)
11. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. Anti-tuberculosis immunity and ways of its formation (literature review). *Dalnevostochnyy Med. Journal*, 2014, no. 1, pp. 126-130. (In Russ.)
12. Nesterenko A.V. Clinical course of tuberculosis in HIV infected patients. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 29-33. (In Russ.)
13. Sinitin M.V., Bogadelnikova I.V., Perelman M.I. Glutoxim – 10 years in tuberculosis control (tuberculosis treatment experience). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 10, pp. 3-9. (In Russ.)
14. *Sotsialnoznachimye zabolevaniya naseleniya Rossii v 2016 godu. (Statisticheskie materialy)*. [Socially important diseases of the Russian population in 2016. (Statistic materials)]. 2017, Moscow, TSNIIOIZ Publ., 64 p. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya.html>
15. Ten M.B., Lityaeva L.A., Parfenova T.A. Clinical and epidemiological characteristics of tuberculosis in children, born by HIV infected mothers in Orenburg Region. *Infectious Diseases (Infektsionnyye Bolezni)*, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 97-99. (In Russ.)
16. An introduction to meta-analysis. The Cochrane Collaboration open learning material/URL: <http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/mod3.htm>
17. Anti-tuberculosis drug resistance among tuberculosis patients in Ukraine and risk factors for MDR-TB. Results of the first national survey, 2013-2014/World Health Organization. 2016, Copenhagen, 28 p.

18. Ausina V, Riutort N, Vinado B, Manterola J.M., Ruiz Manzano J, Rodrigo C., Matas L., Giménez M., Tor J., Roca J. Prospective study of drug-resistant tuberculosis in a Spanish urban population including patients at risk for HIV infection // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 1995. - Vol. 14. - P. 105-110.
19. Burki T. Surveillance, co-infection, resistance: tuberculosis in Europe // *Lancet Infect. Diseases.* - 2011. - Vol. 11, № 5. - P. 350-351.
20. Campos P.E., Suarez P.G., Sanchez J, Zavala D., Arevalo J, Ticona E., Nolan C.M., Hooton T.M., Holmes K.K. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru // *Emerg. Infect. Dis.* - 2003. - Vol. 9. - P. 1571-1578.
21. Chum H.J., O'Brien R.J., Chonde T.M., Graf P, Rieder H.L. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993 // *AIDS.* - 1996. - Vol. 10. - P. 299-309.
22. Churchyard G. J., Corbett E. L., Klinschmidt I., Mulder D., De Cock K. M. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners. - P incidence and associated factors // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2000. - Vol. 4. - P. 433-440.
23. Conaty S.J., Hayawrd A. C., Story A., Glynn J.R., Drobniewski F.A., Watson J.M. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance // *Epidemiol. Infect.* - 2004. - Vol. 132. - P. 1099-1108.
24. Corbett E. L., Watt C. J., Walker N., Maher D., Williams B. G., Raviglione M. C., Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163, № 9. - P. 1009-1021.
25. Dubrovina I., Miskinis K., Lyepshina S., Yann Y., Hoffmann H., Zaleskis R., Nunn P., Zignol M. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2008. - Vol. 12. - P. 756-762.
26. Espinal M. A., Laserson K., Camacho M., Fusheng Z., Kim S. J., Tlali R. E., Smith I., Suarez P., Antunes M.L., George A. G., Martin-Casabona N., Simelane P., Weyer K., Binkin N., Raviglione M.C. Determinant of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2001. - Vol. 5. - P. 887-893.
27. Global report on surveillance and response on multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) // WHO report.WHO/HTM/TB/3/. - 2010. - Geneva
28. Haar C. H., Cobelens F. G., Kalisvaart N. A., van der Have J. J., van Gerven P. J., van Soolingen D. Tuberculosis drug resistance and HIV infection, the Netherlands // *Emerg. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 13, № 5. - P. 776-778.
29. Harries A. D., Zachariah R., Lawn S. D. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2008. - № 12. - P. 39-43.
30. van den Hof S., Tursynbayeva A., Abildaev T., Adenov M., Pak S., Ismailov S. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors // *Europ. Respir. J.* - 2015. - Vol. 45. - P. 567-569. - DOI: 10.1183/09031936.00131014
31. Jason A. J. R., Shah N. S., Weissman D., Moll A. P., Friedland G., Gandhi N. R. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community // *PLoS ONE.* - 2010. - Vol. 5, № 12. - P. e15735. doi:10.1371/journal.pone.0015735
32. Joseph P., Severe P., Ferdinand S., Goh K. S., Sola C., Haas D. W., Johnson W.D., Rastogi N., Pape J. W., Fitzgerald D. W. Multi-drug resistant tuberculosis at an HIV testing center in Haiti // *AIDS.* - 2006. - Vol. 20. - P. 415-418.
33. Lawn S. D., Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis // *Current Opinion in HIV and AIDS.* - 2009. - № 4. - P. 325-333.
34. Mac-Arthur A., Gloyd S., Perdiagao P., Noya A., Sacarlal J., Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2001. - Vol. 5. - P. 894-902.
35. Mesfin Y. M., Hailemaria D., Biadglig S., Kibret K. T. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* - 2014. - Vol. 9, № 1. - P. e82235. doi:10.1371/journal.pone.0082235
36. Pereira M., Tripathy S., Inamdar V., Ramesh K., Bhavsar M., Date A., Iyyer R., Achammachary A., Mehendale S., Risbud A. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, India // *Indian. J. Med. Res.* - 2005. - Vol. 121. - P. 235-239.
37. Post F. A., Wood R. HIV infection is not associated with an increased rate of drug-resistant tuberculosis // *S. Afr. Med. J.* - 1997. - Vol. 87. - P. 903.
38. Quy H. T., Buu T. N., Cobelens F. G. J., Lan N. T. N., Lambregts C. S. B., Borgdorff M. W. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2006. - Vol. 10. - P. 160-166.
39. Schwoebel V., Decludt B., de Benoist A. C., Haeghebaert S., Torrea G. et al. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-4: two case-control studies // *BMJ.* - 1998. - Vol. 317. - P. 630-631.
18. Ausina V, Riutort N, Vinado B, Manterola J.M., Ruiz Manzano J, Rodrigo C., Matas L., Giménez M., Tor J., Roca J. Prospective study of drug-resistant tuberculosis in a Spanish urban population including patients at risk for HIV infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, vol. 14, pp. 105-110.
19. Burki T. Surveillance, co-infection, resistance: tuberculosis in Europe. *Lancet Infect. Diseases*, 2011, vol. 11, no. 5, pp. 350-351.
20. Campos P.E., Suarez P.G., Sanchez J, Zavala D., Arevalo J, Ticona E., Nolan C.M., Hooton T.M., Holmes K.K. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, vol. 9, pp. 1571-1578.
21. Chum H.J., O'Brien R.J., Chonde T.M., Graf P, Rieder H.L. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993. *AIDS*, 1996, vol. 10, pp. 299-309.
22. Churchyard G.J., Corbett E.L., Klinschmidt I., Mulder D., De Cock K.M. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners. - P incidence and associated factors. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2000, vol. 4, pp. 433-440.
23. Conaty S.J., Hayawrd A.C., Story A., Glynn J.R., Drobniewski F.A., Watson J.M. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.*, 2004, vol. 132, pp. 1099-1108.
24. Corbett E.L., Watt C.J., Walker N., Maher D., Williams B.G., Raviglione M.C., Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.*, 2003, vol. 163, no. 9, pp. 1009-1021.
25. Dubrovina I., Miskinis K., Lyepshina S., Yann Y., Hoffmann H., Zaleskis R., Nunn P., Zignol M. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2008, vol. 12, pp. 756-762.
26. Espinal M.A., Laserson K., Camacho M., Fusheng Z., Kim S.J., Tlali R.E., Smith I., Suarez P., Antunes M.L., George A.G., Martin-Casabona N., Simelane P., Weyer K., Binkin N., Raviglione M.C. Determinant of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 887-893.
27. Global report on surveillance and response on multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) // WHO report.WHO/HTM/TB/3/. 2010, Geneva,
28. Haar C.H., Cobelens E.G., Kalisvaart N.A., van der Have J.J., van Gerven P.J., van Soolingen D. Tuberculosis drug resistance and HIV infection, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 776-778.
29. Harries A.D., Zachariah R., Lawn S.D. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2008, no. 12, pp. 39-43.
30. van den Hof S., Tursynbayeva A., Abildaev T., Adenov M., Pak S., Ismailov S. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors. *Europ. Respir. J.*, 2015, vol. 45, pp. 567-569. - DOI: 10.1183/09031936.00131014
31. Jason A.J.R., Shah N.S., Weissman D., Moll A.P., Friedland G., Gandhi N.R. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 12, pp. e15735. doi:10.1371/journal.pone.0015735
32. Joseph P., Severe P., Ferdinand S., Goh K.S., Sola C., Haas D.W., Johnson W.D., Rastogi N., Pape J.W., Fitzgerald D.W. Multi-drug resistant tuberculosis at an HIV testing center in Haiti. *AIDS*, 2006, vol. 20, pp. 415-418.
33. Lawn S.D., Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2009, no. 4, pp. 325-333.
34. Mac-Arthur A., Gloyd S., Perdiagao P., Noya A., Sacarlal J., Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 894-902.
35. Mesfin Y.M., Hailemaria D., Biadglig S., Kibret K.T. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. e82235. doi:10.1371/journal.pone.0082235
36. Pereira M., Tripathy S., Inamdar V., Ramesh K., Bhavsar M., Date A., Iyyer R., Achammachary A., Mehendale S., Risbud A. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, India. *Indian. J. Med. Res.*, 2005, vol. 121, pp. 235-239.
37. Post F.A., Wood R. HIV infection is not associated with an increased rate of drug-resistant tuberculosis. *S. Afr. Med. J.*, 1997, vol. 87, pp. 903.
38. Quy H.T., Buu T.N., Cobelens E.G.J., Lan N.T.N., Lambregts C.S.B., Borgdorff M.W. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2006, vol. 10, pp. 160-166.
39. Schwoebel V., Decludt B., de Benoist A.C., Haeghebaert S., Torrea G. et al. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-4: two case-control studies. *BMJ*, 1998, vol. 317, pp. 630-631.

40. Singh M. M., Chopra K. K. MDR-TB current issues // *Indian. J. Tuberc.* - 2004. - Vol. 51. - P. 1-3.
41. Wells D. C., Peter C. J., Nelson L. J., Laserson K. F., Holtz T. H., Finlay A., Castro K. G., Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis-the perfect storm // *J. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 196, Suppl. 1. - P. S86-S88.
42. Yoshiyama T., Supawitkul S., Kunyanone N., Rienthong D., Yanai H., Abe C., Ishikawa N., Akarasewi P., Payanandana V., Mori T. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2001. - Vol. 5. - P. 32-39.
40. Singh M.M., Chopra K.K. MDR-TB current issues. *Indian. J. Tuberc.*, 2004, vol. 51, pp. 1-3.
41. Wells D.C., Peter C.J., Nelson L.J., Laserson K.F., Holtz T.H., Finlay A., Castro K.G., Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis-the perfect storm. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, suppl. 1, pp. S86-S88.
42. Yoshiyama T., Supawitkul S., Kunyanone N., Rienthong D., Yanai H., Abe C., Ishikawa N., Akarasewi P., Payanandana V., Mori T. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 32-39.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел./факс: 8 (495) 681-84-22, 681-51-23; 8 (495) 681-59-88

Попов Сергей Александрович

кандидат медицинских наук, заведующий
научно-исследовательской лабораторией микробиологии.
E-mail: popov_s55@mail.ru

Сабгайда Тамара Павловна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник.
E-mail: tamara@mednet.ru

Радина Татьяна Сергеевна

ученый секретарь.
E-mail: rippnauka@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone/fax: +7 (495) 681-84-22, 681-51-23;
+7 (495) 681-59-88

Sergey A. Popov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Microbiological Research Laboratory.
E-mail: popov_s55@mail.ru

Tamara P. Sabgayda

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Leading Researcher.
E-mail: tamara@mednet.ru

Tatiana S. Radina

Academic Secretary.
E-mail: rippnauka@mail.ru

Поступила 13.03.2018

Submitted as of 13.03.2018

ДИНАМИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ПСИХОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ*

Н. В. ЗОЛотова, Г. В. БАРАНОВА, В. В. СТРЕЛЬЦОВ, Н. Ю. ХАРИТОНОВА, Т. Р. БАГДАСАРЯН, А. С. ПОЛЯКОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: изучение динамики туберкулезного процесса у пациентов с различным психологическим статусом.

Материалы и методы. Изучена динамика туберкулезного процесса у 249 впервые выявленных пациентов, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ». Группы исследования сформированы по результатам диагностики психологического статуса: 1-я группа с благоприятным психологическим статусом (171; 68,7% пациентов) и 2-я группа с различными нарушениями психологического статуса (78; 31,3% пациентов) ($p < 0,001$). Среди пациентов 2-й группы доля женщин (66; 84,6%) значительно преобладала по сравнению с мужчинами (12; 15,4%) ($p < 0,001$).

Результаты. Установлено, что группы с различным психологическим статусом до начала терапии достоверно не различались по клинико-рентгенологическим проявлениям заболевания. При этом у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы достоверно чаще регистрировались отклонения лабораторных показателей от нормы (87,2 и 75,4% случаев) ($p < 0,05$), а также выявлялась множественная лекарственная устойчивость МБТ (58 и 41,4% случаев) ($p < 0,05$). Частота выявления нежелательных реакций на прием противотуберкулезных препаратов оказалась более высокой во 2-й группе по сравнению с 1-й группой (25; 32,1% и 28; 16,4% случаев) ($p < 0,05$). После терапевтической коррекции нежелательных реакций доля пациентов с неудовлетворительной переносимостью оставалась во 2-й группе достоверно более высокой (14; 17,9% случаев), чем в 1-й группе (11; 6,4%) ($p < 0,05$). Установлено, что результативность стационарного лечения достоверно не различалась среди пациентов с различным психологическим статусом.

Ключевые слова: туберкулез легких, психологический статус, переносимость противотуберкулезной химиотерапии, динамика туберкулезного процесса

Для цитирования: Золотова Н. В., Баранова Г. В., Стрельцов В. В., Харитонов Н. Ю., Багдасарян Т. Р., Полякова А. С. Динамика туберкулезного процесса у пациентов с различным психологическим статусом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 33-38. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-33-38

CHANGES IN THE COURSE OF TUBERCULOSIS IN THE PATIENTS WITH DIFFERENT PSYCHOLOGICAL STATUS

N. V. ZOLOTOVA, G. V. BARANOVA, V. V. STRELTSOV, N. YU. KHARITONOVA, T. R. BAGDASARYAN, A. S. POLYAKOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The objective of the study: to investigate the changes in the course of tuberculosis in the patients with different psychological status.

Subjects and methods. The changes in the course of tuberculosis were studied in 249 new pulmonary tuberculosis patients who had in-patient treatment in CTRI. The groups within the study were formed basing on the results of psychological status assessment: Group 1 included patients with favorable psychological status (171; 68.7% of patients) and Group 2 included patients with different psychological disorders (78; 31.3% of patients) ($p < 0.001$). Among patients from Group 2 women (66; 84.6%) significantly prevailed over men (12; 15.4%) ($p < 0.001$).

Results. It has been found out that groups with different psychological status did not confidently differ in their clinical and X-ray signs before the treatment start. Whereby, in patients from Group 2 versus patients from Group 1, the abnormalities in the results of laboratory tests were registered confidently more often (87.2 versus 75.4% cases) ($p < 0.05$), as well as multiple drug resistance (58 versus 41.4% of cases) ($p < 0.05$). The frequency of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs was higher in Group 2 versus Group 1 (25; 32.1% and 28; 16.4% of cases) ($p < 0.05$). After management of adverse events, the number of patients with poor tolerance was still confidently higher in Group 2 (14; 17.9% of cases), compared to Group 1 (11; 6.4%) ($p < 0.05$). It was found out that the efficiency of in-patient treatment did not confidently differ in the patients with different psychological status.

Key words: pulmonary tuberculosis, psychological status, tolerance of anti-tuberculosis drugs, changes in the course of tuberculosis

For citations: Zolotova N.V., Baranova G.V., Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R., Polyakova A.S. Changes in the course of tuberculosis in the patients with different psychological status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 33-38. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-33-38

В современной фтизиатрии формируется мульти-системная модель туберкулеза легких, которая предполагает, в частности, глубокое изучение индивидуально-психологических коррелятов заболевания и пациент-зависимых факторов, которые могут оказывать влияние на результативность фар-

макотерапии. Так, в ряде исследований установлено, что большинство впервые выявленных пациентов имеют невротические расстройства и нарушения межличностного общения, а также защитные психологические реакции, которые могут затруднять медицинскую реабилитацию этих больных [2, 6, 7, 10].

* Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2016-0016 «Психологические аспекты приверженности к терапии у больных туберкулезом легких»

Низкий уровень осведомленности или неверные представления о характере заболевания приводят к формированию у впервые выявленных больных неадекватных типов отношения к болезни, что также существенно снижает качество комплаенса [1, 12].

По наблюдениям клиницистов, психологический статус пациента имеет немаловажное значение в процессе химиотерапии туберкулеза легких, однако существующие исследовательские данные о связи между различными показателями психологического статуса и результативностью проводимой противотуберкулезной терапии весьма немногочисленны и неоднозначны. По одним источникам, пограничные нервно-психические расстройства осложняют проводимое лечение [3, 9], особенности эмоциональной сферы пациента оказывают влияние на динамику туберкулезного процесса [4, 5]. По мнению других авторов, нарушения психологического статуса имеют стойкий характер, несмотря на клиническое улучшение состояния пациентов [8, 13]. Таким образом, в современных условиях вопрос о зависимости динамики туберкулезного процесса от особенностей психологического статуса пациента заслуживает отдельного рассмотрения.

Цель исследования: изучение динамики туберкулезного процесса у пациентов с различным психологическим статусом.

Материалы и методы

Клинико-рентгенологические проявления туберкулезного процесса, а также особенности актуального психологического статуса изучены у 249 впервые выявленных больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ», из них 153 (61,4%) – женщины, 96 (38,6%) – мужчины. В клинической структуре преобладал инфильтративный туберкулез легких – 153 (61,4%), туберкулема – 31 (12,4%), фиброзно-кавернозный туберкулез – 28 (11,2%) случаев. В остальных 37/249 (14,9%) случаях были диагностированы очаговый, диссеминированный, цирротический туберкулез, а также казеозная пневмония. По данным тестов на лекарственную чувствительность возбудителя в 161/249 (64,7%) случае определялась устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам. В спектре лекарственной устойчивости преобладала множественная и широкая лекарственная устойчивость – 101/161 (62,7%) случай. Все пациенты получали стандартную противотуберкулезную химиотерапию согласно данным о лекарственной устойчивости МБТ. Для подавляющего большинства (77,1%) пациентов длительность стационарного лечения не превышала 6 мес.

Характеристики туберкулезного процесса оценивали до начала терапии и при завершении стационарного лечения на основании клинико-функциональных проявлений (слабость, потливость,

температура, масса тела, кашель, одышка и т. п.), рентгенологических данных (распространенность и объем специфических изменений в легких, в том числе деструктивных изменений), а также лабораторных показателей (результаты общего и биохимического анализа крови). Клинические и функциональные характеристики состояния подразделяли на отсутствие, минимальные, умеренные и выраженные проявления. Результаты лабораторных исследований дифференцировались по наличию отклонений показателей от нормы на отсутствие, минимальные, умеренные и выраженные отклонения. Проводили обобщенную качественную оценку состояния пациента к окончанию лечения, которая соответствовала одной из категорий:

- выраженное улучшение (по бактериовыделению, клинико-лабораторным данным, рентгенологическим данным);
- положительная динамика состояния (улучшение клинико-лабораторных данных без выраженных изменений в рентгенологической картине);
- отсутствие динамики;
- ухудшение состояния (по рентгенологическим или клинико-лабораторным данным).

Для оценки психологического статуса использовали клиническую шкалу самоотчета Symptom Check List (SCL-90-R), которая в клинической практике широко используется для определения уровня актуального неблагополучия в психической сфере человека. Данная шкала относится к числу стандартизированных в международной практике методик, обладает высокой диагностической чувствительностью и позволяет посредством построения индивидуальных профилей текущего состояния определить психопатологический статус обследуемого. В отечественных исследованиях доказана валидность методики к признакам развития неблагоприятных психических состояний, установлены фиксированные нормы для различных групп испытуемых [11].

По результатам проведенной психологической диагностики благоприятным психологическим статусом отличался 171 (68,7%) пациент – 1-я группа исследования, различные нарушения психологического статуса выявлялись у 78 (31,3%) пациентов – 2-я группа исследования. Среди форм психологического неблагополучия наиболее часто диагностировали высокую фоновую тревожность, которая сопровождается напряжением и приступами паники (шкала «Тревожность») – у 66/78 (84,6%) пациентов. В 65/78 (83,3%) случаях обнаруживали снижение жизненного тонуса и психологической устойчивости в виде дисфорических расстройств и утраты интереса к жизни (шкала «Депрессия»). Психический дискомфорт, связанный с навязчивыми мыслями и переживаниями, был свойственен 63/78 (80,8%) пациентам (шкала «Обсессивно-компульсивные расстройства»); иррациональные и неадекватные реакции страха на определенные

ситуации – 52/78 (66,7%) пациентам (шкала «Фобические расстройства»).

Средний возраст пациентов указанных групп достоверно не отличался, составляя $33,0 \pm 10,6$ и $31,3 \pm 10,6$ года соответственно. Среди 78 пациентов 2-й группы доля женщин (66; 84,6%) значительно преобладала по сравнению с мужчинами (12; 15,4%) ($p < 0,001$). Среди пациентов 1-группы (171 чел.) соотношение женщин (87; 50,9%) и мужчин (84; 49,1%) не различалось ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ динамики туберкулезного процесса проводили между пациентами с благоприятным и неблагоприятным психологическим статусом. В статистическом анализе использовали методы анализа номинативных данных (точный критерий Фишера, χ^2 Пирсона). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Картина туберкулезных изменений, оцениваемая по рентгенологическим данным до начала лечения, не отличалась у пациентов с различным психологическим статусом. В обеих группах достоверно преобладали распространенные туберкулезные изменения в легких с наличием полостей деструкции различного объема (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов с различным психологическим статусом по рентгенологическим данным до начала лечения

Table 1. Distribution of patients with different psychological status as per X-ray data before the treatment start

Рентгенологические данные	Группы больных			
	1-я группа (n = 171)		2-я группа (n = 78)	
	абс.	%	абс.	%
Инфильтративные изменения и очаги отсева в легких				
Ограниченные	38	22,2	23	29,5
Распространенные	133	77,8	55	70,5
Деструктивные изменения в легких				
Отсутствуют	39	22,8	24	30,8
Полости деструкции различного объема	132	77,2	54	69,2

У абсолютного большинства всех пациентов выявляли клинические симптомы заболевания, а также отклонения в лабораторных данных различной степени выраженности (табл. 2). При этом особенности психологического статуса оказались связанными с показателями лабораторных исследований (χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса = 3,795; $p < 0,05$). Так, отклонения в лабораторных данных регистрировали достоверно чаще среди пациентов 2-й группы, чем среди пациентов 1-й группы: в 68 (87,2%) и 129 (75,4%) случаях ($p < 0,05$) соответственно. У 42 (24,6%) пациентов 1-й группы лабораторные показатели находились в пределах нормы. Во 2-й группе нормативные

Таблица 2. Распределение пациентов с различным психологическим статусом по клинико-лабораторным данным до начала лечения

Table 2. Distribution of patients with different psychological status as per clinical and laboratory data before the treatment start

Клинико-лабораторные данные	Группы больных			
	1-я группа (n = 171)		2-я группа (n = 78)	
	абс.	%	абс.	%
Клинико-функциональные проявления заболевания различной степени выраженности	134	78,4	67	85,9
Отклонения лабораторных показателей от нормы	129	75,4*	68	87,2*

Примечание: статистическая значимость различий между группами пациентов обозначена * – $p < 0,05$

значения лабораторных показателей регистрировали в 2 раза реже – только у 10 (12,8%) пациентов ($p < 0,05$).

В группах с различным психологическим статусом лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам определялась с одинаковой частотой (50; 64,1% и 111; 64,9% случаев) ($p > 0,05$), при этом выявлялись различия по спектру лекарственной устойчивости. Так, множественная лекарственная устойчивость МБТ чаще определялась во 2-й группе – 29 (58%) случаев – по сравнению с 1-й группой – 46 (41,4%) случаев ($p < 0,05$). В 1-й группе достоверно преобладала полирезистентность к противотуберкулезным препаратам (47; 42,3% случаев) по сравнению со 2-й группой (13; 26,0% случаев) ($p < 0,05$).

Установлена достоверная связь между особенностями переносимости противотуберкулезной химиотерапии и психологическим статусом пациентов (χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса – 6,950; $p < 0,005$). Так, на начальных этапах лечения неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезной химиотерапии отличались 25 (32,1%) пациентов 2-й группы и только 28 (16,4%) пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты регистрировались у 20 (30,3%) женщин, а также у 5 (41,7%) мужчин 2-й группы ($p > 0,05$). В 1-й группе побочные реакции на фоне терапии также возникали как у женщин (17; 19,5% случаев), так и у мужчин (11; 13,1% случаев) ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что из пациентов с удовлетворительной переносимостью терапии (по объективным данным) различные субъективные жалобы, связанные с приемом препаратов, предъявляли 6/53 (11,3%) пациентов 2-й группы и только 5/143 (3,5%) пациентов 1-й группы ($p < 0,05$).

После терапевтической коррекции нежелательных явлений обнаруженная связь между особенностями переносимости химиотерапии и психологическим статусом пациентов не только сохранялась, но

и оказалась статистически более значимой по сравнению с начальным этапом (χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса – 21,980; $p < 0,001$). Так, в 1-й группе число пациентов с неудовлетворительной переносимостью сократилось в 2,5 раза, во 2-й группе – в 1,7 раза и составляло 11 (6,4%) и 14 (17,9%) пациентов соответственно ($p < 0,05$). Из пациентов с удовлетворительной переносимостью терапии (по объективным данным) продолжали предъявлять различные субъективные жалобы, связанные с приемом препаратов, 7/64 (10,9%) пациентов 2-й группы и только 4/160 (2,5%) пациента 1-й группы ($p < 0,05$).

К окончанию стационарного лечения у большинства пациентов как с благоприятным, так и неблагоприятным психологическим статусом наблюдалось выраженное улучшение состояния по основным показателям (табл. 3). В частности, наблюдалась положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания очагово-инфильтративных изменений, уменьшения объема деструктивных изменений и закрытия полостей распада. У подавляющего большинства пациентов обеих групп отсутствовали клиничко-функциональные проявления заболевания, нормализовались лабораторные показатели.

Заключение

Группы пациентов с различным психологическим статусом до начала терапии достоверно не различались по клиничко-рентгенологическим проявлениям заболевания. При этом отклонения лабораторных показателей от нормы, а также случаи множественной лекарственной устойчивости МБТ достоверно чаще регистрировались среди пациентов с нарушениями психологического статуса. Частота выявления нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты оказалась более высокой у пациентов с неблагоприятным психологическим статусом по сравнению с пациентами без нарушений психологического статуса. Между эффективностью применяемой на фоне лечебного процесса терапевтической коррекции нежелательных явлений

Таблица 3. Распределение пациентов с различным психологическим статусом по результативности стационарного лечения

Table 3. Distribution of patients with different psychological status as per in-patient treatment outcomes

Показатели эффективности терапии	Группы больных			
	1-я группа (n = 171)		2-я группа (n = 78)	
	абс.	%	абс.	%
Инфильтративные изменения и очаги отсева в легких				
Отсутствуют	5	2,9	4	5,1
Ограниченные	101	59,1	50	64,1
Распространенные	65	38,0	24	30,8
Деструктивные изменения в легких				
Закрытие полостей деструкции	88	66,7	37	68,5
Уменьшение полостей деструкции	44	33,3	17	31,5
Клиничко-функциональные проявления				
Отсутствовали	151	88,3	63	80,8
Минимальные	20	11,7	15	19,2
Лабораторные показатели				
Отсутствуют отклонения от нормы	158	92,4	70	89,7
Минимальные отклонения от нормы	13	7,6	8	10,3
Обобщенная оценка состояния пациента				
Выраженное улучшение	142	83,0	61	78,2
Положительная динамика	22	12,9	14	17,9
Отсутствие динамики	5	2,9	3	3,8
Ухудшение состояния	2	1,2	-	-

и особенностями психологического статуса также обнаружена достоверная связь.

При удовлетворительной переносимости терапии пациенты с неблагоприятным психологическим статусом достоверно чаще предъявляли различные субъективные жалобы, связанные с приемом препаратов, на различных этапах лечения. При этом результативность стационарного лечения, в соответствии с клиничко-лабораторными и рентгенологическими данными, достоверно не различалась среди пациентов с различным психологическим статусом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белостоцкий А. В., Касаева Т. Ч., Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В. Проблема приверженности больных туберкулезом легких к лечению // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 4-8.
2. Валиев Р. Ш. Лечение больных туберкулезом легких с учетом особенностей их личности и отношения к болезни // Пробл. туб. – 1999. – № 2. – С. 27-31.
3. Виноградов М. В., Черкашина И. И., Перельман М. И. Психическое состояние больных с ограниченными формами туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1991. – № 10. – С. 41-43.

REFERENCES

1. Belostotskiy A.V., Kasaeva T.Ch., Kuzmina N.V., Nelidova N.V. The issue of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 4, pp. 4-8. (In Russ.)
2. Valiev R.Sh. Treatment of pulmonary tuberculosis patients with the consideration of their personal features and their attitude towards the disease. *Probl. Tub.*, 1999, no. 2, pp. 27-31. (In Russ.)
3. Vinogradov M.V., Cherkashina I.I., Perelman M.I. The psychological state of patients with limited forms of pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1991, no. 10, pp. 41-43. (In Russ.)

4. Виноградова Л. В. Особенности эмоциональной сферы больных туберкулезом легких с различной динамикой заболевания // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 85-86.
5. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Дударова Т. П., Болотов А. А. Предикторы закрытия полостей распада в туберкулезных инфильтратах в динамике консервативного лечения инфильтративного туберкулеза легких // Клини. медицина. – 2013. – № 1. – С. 54-61.
6. Кошелева Г. Я. Клинико-психологические характеристики больных туберкулезом легких и их динамика в процессе комплексного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1990. – С. 24.
7. Ломаченков В. Д., Кошелева Г. Я. Психологические особенности мужчин и женщин, впервые заболевших туберкулезом легких, и их социальная адаптация // Пробл. туб. – 1997. – № 3. – С. 9-11.
8. Макиева В. Г., Калинина М. В., Богадельникова И. В., Малиев Б. М., Жариков Н. М., Перельман М. И. Психологическая оценка больных с впервые выявленным туберкулезом легких при различных организационных формах лечебного процесса // Пробл. туб. – 1999. – № 4. – С. 7-9.
9. Панкратова Л. Э. Нервно-психическое состояние больных с впервые выявленным туберкулезом легких и его влияние на переносимость противотуберкулезных препаратов // Пробл. туб. – 1988. – № 3. – С. 74-77.
10. Сухова Е. В., Почанин И. И. Особенности личности у больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Вестник Самарского государственного экономического университета. – 2010. – № 1 (63). – С. 127-131.
11. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб.: Питер, 2001. – 272 с.
12. Шерстнева Т. В., Скорняков С. Н., Подгаева В. А., Шерстнев С. В., Косова А. А. Пути формирования приверженности лечения больных туберкулезом // Уральский мед. журнал. – 2015. – № 8. – С. 112-116.
13. Шульгина З. Л., Панкратова Л. Э. Характеристика состояния психики впервые выявленных больных туберкулезом в процессе антибактериального лечения // Пробл. туб. – 1988. – № 6. – С. 27-29.
4. Vinogradova L.V. Specific emotional state in pulmonary tuberculosis patients with various courses of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 85-86. (In Russ.)
5. Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Dudarova T.P., Bolotov A.A. Predictors of cavity healing in tuberculous infiltrates in the changes of conservative treatment of pulmonary infiltrate tuberculosis. *Klin. Meditsina*, 2013, no. 1, pp. 54-61. (In Russ.)
6. Kosheleva G.Ya., *Kliniko-psikhologicheskie kharakteristiki bol'nykh tuberkulezom legkikh i ikh dinamika v protsesse kompleksnogo lecheniya. Diss. kand. med. nauk.* [Clinical and psychological characteristics of pulmonary tuberculosis and their changes during integral treatment. Cand. Diss.]. Leningrad, 1990, pp. 24.
7. Lomachenkov V.D., Kosheleva G.Ya. Psychological specifics of men and women being new cases of tuberculosis and their social adaptation. *Probl. Tub.*, 1997, no. 3, pp. 9-11. (In Russ.)
8. Makieva V.G., Kalinina M.V., Bogadelnikova I.V., Maliev B.M., Zharikov N.M., Perelman M.I. Psychological assessment of new pulmonary tuberculosis patients in various organizational forms of treatment. *Probl. Tub.*, 1999, no. 4, pp. 7-9. (In Russ.)
9. Pankratova L.E. Psychological state of new pulmonary tuberculosis patients and its impact on the tolerance of anti-tuberculosis drugs. *Probl. Tub.*, 1988, no. 3, pp. 74-77. (In Russ.)
10. Sukhova E.V., Pochanin I.I. Specific personal features in new pulmonary tuberculosis patients. *Vestnik Samarskogo Gosudarstvennogo Ekonomicheskogo Universiteta*, 2010, no. 1 (63), pp. 127-131. (In Russ.)
11. Tarabrina N.V. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa.* [Practical training in the psychology of post-traumatic stress]. St. Petersburg, Piter Publ., 2001, 272 p.
12. Sherstneva T.V., Skorniyakov S.N., Podgaeva V.A., Sherstnev S.V., Kosova A.A. Ways to form adherence to treatment in tuberculosis patients. *Uralsky Med. Journal*, 2015, no. 8, pp. 112-116. (In Russ.)
13. Shulgina Z.L., Pankratova L.E. Characteristics of the psychological state of new tuberculosis patients during anti-bacterial treatment. *Probl. Tub.*, 1988, no. 6, pp. 27-29. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Золотова Наталья Владимировна

кандидат психологических наук, старший научный
сотрудник группы по изучению психологических проблем
туберкулеза детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Баранова Галина Викторовна

кандидат психологических наук, старший научный
сотрудник группы по изучению психологических проблем
туберкулеза детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: g_a_l_i_n_a_62@mail.ru

Стрельцов Владимир Владимирович

кандидат психологических наук, старший научный
сотрудник группы по изучению психологических проблем
туберкулеза детско-подросткового отдела.
E-mail: VVSt-64@mail.ru

Харитоновна Надежда Юрьевна

медицинский психолог первого терапевтического
отделения отдела фтизиатрии.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Natalya V. Zolotova

Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher
of the Group Studying Psychological Problems Related
to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-27.
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Galina V. Baranova

Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher
of the Group Studying Psychological Problems Related
to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-27.
E-mail: g_a_l_i_n_a_62@mail.ru

Vladimir V. Streltsov

Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher
of the Group Studying Psychological Problems Related
to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.
E-mail: VVSt-64@mail.ru

Nadezhda Yu. Kharitonova

Medical Psychologist of the First Therapy Department
of Phthiisology Unit.

Багдасарян Татевик Рафиковна

кандидат медицинских наук, заведующая
1-м терапевтическим отделением отдела фтизиатрии.
Тел: 8 (499) 785-90-52

Полякова Анжела Сергеевна

врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения отдела
фтизиатрии.
Телефон: 8 (499) 785-90-52.

Tatevik R. Bagdasaryan

Candidate of Medical Sciences,
Head of First Therapy Department of Phthisiology Unit.
Phone: +7 (499) 785-90-52

Anzhela S. Polyakova

Phthisiologist of the First Therapy Department of Phthisiology
Unit.
Phone +7 (499) 785-90-52.

Поступила 07.05.2018

Submitted as of 07.05.2018

МАРКЕРЫ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}, Л. Н. ГЕРАСИМОВ^{1,3}

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

³Туберкулезная больница им. А. Е. Рабухина, Москва, Россия

Обследовано 224 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Нутритивный статус определяли по показателям индекса массы тела (ИМТ), содержанию транстретина (ТТР), альбумина (А) и общего белка в сыворотке крови. Установлено, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдалась выраженная нутритивная недостаточность, о чем свидетельствовало достоверное снижение ИМТ, содержания ТТР и А в сыворотке крови. При этом выраженность белково-энергетической недостаточности организма у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была взаимосвязана, с одной стороны, с особенностями течения туберкулезного процесса, а другой – с течением ВИЧ-инфекции. Наиболее значительное снижение нутритивного статуса наблюдалось у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, туберкулезом с множественной локализацией, с распространенностью специфического процесса в легких более двух долей, с распадом в легочной ткани и бактериовыделением с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Определено, что наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма выявляется при снижении количества CD4-клеток менее $0,35 \times 10^9$ /л и вирусной нагрузкой ВИЧ более 500 000 копий/мл. Динамическое наблюдение показало, что при эффективном лечении выявлялось значительное повышение белково-энергетической обеспеченности организма. Несмотря на это, даже через 6 мес. лечения полного восстановления нутритивного статуса не происходило. При неэффективном лечении белково-энергетическая недостаточность усугублялась, о чем свидетельствовало снижение уровня не только ИМТ, ТТР и А, но и общего белка.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, нутритивный статус

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н. Маркеры белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в процессе лечения // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 39-45. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-39-45

MARKERS OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT HIV INFECTION DURING TREATMENT

R. YU. ABDULLAEV¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,2}, L. N. GERASIMOV^{1,3}

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Rabukhin Tuberculosis Hospital, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

224 tuberculosis cases with concurrent HIV infection were examined. Nutritional status was defined based on the body mass index (BMI), levels of transthyretin, albumin and total protein in the blood serum. It was found out that tuberculosis patients with concurrent HIV infection had a severe nutritional deficiency, which was confirmed by the confident reduction of BMI, transthyretin and albumin levels in blood serum. Whereby, the intensity of protein and energy deficiency in tuberculosis patients with concurrent HIV infection was associated on the one hand with the specific course of tuberculosis and on the other hand with the course of HIV infection. The most significant reduction of nutritional status was observed in the patients with fibrous cavernous tuberculosis, multiple localizations of tuberculosis, dissemination of tuberculous lesions in more than two lobes, lung tissue destruction and bacillary excretion and extensive drug resistance. It was found out that the most severe protein-energy deficiency was detected if the CD4 count was below 0.35×10^9 /L and viral load exceeded 500,000 copies/ml. The dynamic follow-up showed that the effective treatment provided a significant improvement of protein-energy deficiency. Despite it, even in 6 months of treatment, there was no complete recovery of nutritional status. Should the treatment fail, protein-energy deficiency deteriorated, which was proved by the reduction of BMI, transthyretin, albumin and total protein levels.

Key words: tuberculosis, HIV infection, nutritional status

For citations: Abdullaev R.YU., Komissarova O.G., Gerasimov L.N. Markers of protein-energy malnutrition in tuberculosis patients with concurrent HIV infection during treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 39-45. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-39-45

ВИЧ-инфекция является не только фактором риска развития туберкулеза, но и причиной, отягчающей течение туберкулеза и снижающей эффективность лечения. Вместе с тем течение и исход туберкулезного процесса во многом зависят от состояния неспецифической реактивности организма, которая представляет собой способность отвечать

на воздействие повреждающего агента комплексом защитных и компенсаторных реакций.

Одной из таких реакций является системный воспалительный ответ (СВО), в основе которого лежат синтез и высвобождение в кровь комплекса защитных белков, получивших название реактантов острой фазы [7, 9]. При этом интенсивность син-

теза транспортных белков в печени, отвечающих за процессы жизнеобеспечения, снижается [4, 5]. Эти изменения исходно носят защитный характер, но по мере утяжеления процесса могут стать избыточными, несбалансированными и приобрести собственную негативную роль [5, 9].

Ранее нами установлено, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имел место СВО, особенностью которого явился значительный рост концентрации в крови некоторых острофазных белков (С-реактивного белка, α_1 -антитрипсина и гаптоглобина). При этом рост концентрации фибриногена отсутствовал [2, 3].

Изучение закономерностей изменения содержания транспортных белков – транстретина (ТТР), альбумина (А) и общего белка (ОБ), которые являются маркерами белково-энергетической недостаточности организма у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, а также их изменения в процессе лечения представляет большой интерес.

Цель: изучение состояния белково-энергетической недостаточности организма у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, до начала и в процессе лечения.

Материалы и методы

Обследовано 224 больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Возраст пациентов колебался от 20 до 62 лет. Мужчин было 172 (76,8%), женщин – 52 (23,2%). Туберкулез был выявлен впервые у 29 (12,9%) больных, лечились ранее – 195 (87,1%). Инфильтративный туберкулез легких имел место у 36 (16,1%), диссеминированный туберкулез легких – у 99 (44,2%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – у 17 (7,6%), очаговый туберкулез легких – у 3 (1,3%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких – у 11 (4,9%), казеозная пневмония – у 1 (0,5%) и туберкулез множественных локализаций – у 57 (25,4%) пациентов. Бактериовыделение методами люминесцентной микроскопии и посева выявлялось у 78 (34,8%) больных. При этом чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам сохранялась у 39,7% пациентов. Преобладали штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), которые определялись в 53,8% случаев, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) выявлена в 9% случаев. Распад в легочной ткани диагностировался у 41 (18,3%) пациента. У всех больных имели место признаки туберкулезной интоксикации. Интоксикация умеренной степени выраженности наблюдалась в 60,7%, резко выраженная – в 24,1% и слабо выраженная – в 15,2% случаев. Для больных со слабо выраженной туберкулезной интоксикацией были характерны недомогание, потливость, слабость, похудение, повышение температуры тела до субфебрильных величин. Изменения в гемограмме были минимальны-

ми или вообще отсутствовали. Проявлениями резко выраженной интоксикации были сильная слабость и недомогание, значительное снижение массы тела (10 кг и более), повышение температуры тела до фебрильных цифр. Одновременно у этих пациентов в гемограмме отмечались лейкоцитоз выше 11×10^9 /л, лимфопения (менее 15%), повышение СОЭ более 40 мм/ч, количества палочкоядерных нейтрофилов (выше 10%). При умеренно выраженной интоксикации степень всех перечисленных отклонений имела промежуточный характер.

Количество CD4-лимфоцитов у обследованных больных колебалось от 0 до $1,216 \times 10^9$ /л. При этом у 37 (16,5%) больных число CD4-лимфоцитов составило более $0,5 \times 10^9$ /л, у 82 (36,6%) – $0,35-0,5 \times 10^9$ /л, у 43 (19,2%) – $0,2-0,35 \times 10^9$ /л, у 20 (8,9%) – $0,2-0,05 \times 10^9$ /л и у 42 (18,8%) – менее $0,05 \times 10^9$ /л. РНК ВИЧ выявлялась в крови у 168 (75%) больных. Из них у 36 (21,4%) определялось менее 20 000 копий/мл, у 32 (19,0%) – от 20 001 до 100 000 копий/мл, у 46 (27,4%) – от 100 001 до 500 000 копий/мл и у 54 (32,1%) – более 500 000 копий/мл.

Для оценки выраженности белково-энергетической недостаточности организма рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) каждого больного, в сыворотке крови определяли содержание ОБ, ТТР и А. ИМТ рассчитывали по формуле, разработанной Всемирной организацией здравоохранения [13]. Содержание ТТР определяли иммунотурбидиметрическим методом, ОБ – по биуретовой реакции, А – реакцией бромкрезоловым зеленым на автоматическом биохимическом анализаторе.

Исследования показателей белково-энергетической недостаточности проводили в сыворотке/плазме крови при поступлении больных в клинику, далее через 3 и 6 мес. лечения.

Мониторинг и оценку тяжести белково-энергетической недостаточности организма проводили по принятой в международной практике пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [10]. Согласно этим критериям, при легкой степени выраженности нарушений нутритивного статуса (1-я степень) уровень А снижен до 30 г/л. При умеренно выраженном нарушении (2-я степень) уровень А снижен от 30 до 20 г/л, а при тяжелых – менее 20 г/л. При тяжелых нарушениях нутритивного статуса уровень ТТР составляет менее 10 мг/дл [1, 11].

Все исследования проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Для каждой

группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневывборочных величин при их нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей выполняли путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ частоты различных отклонений показателей нутритивного статуса показал, что уровень ИМТ оказался сниженным у 27,2% больных, концентрация ОБ в сыворотке крови у подавляющего большинства пациентов (87,5%) находилась в пределах вариантов нормы (табл. 1). Уровень одного из ключевых маркеров белково-энергетической недостаточности организма в условиях усиления катаболических процессов [1, 11] – ТТР – был снижен у большинства (75,0%) пациентов. Содержание А – главного компонента в пуле сывороточных белков – было снижено почти у половины (43,7%) больных.

Таблица 1. Частота различных отклонений в показателях нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (в %)

Table 1. Frequency of various abnormalities in nutritional status rates in pulmonary tuberculosis patients with concurrent HIV infection (%)

Показатели	Характер отклонений		
	Норма	Снижение	Повышение
Индекс массы тела	151 67,40 ± 3,13	61 27,20 ± 2,97	12 5,4 ± 1,5
Общий белок	196 87,5 ± 2,2	28 12,5 ± 2,2	-
Транстретин	56 25,0 ± 2,89	168 75,00 ± 2,89	-
Альбумин	126 56,30 ± 3,31	98 43,70 ± 3,31	-

Результаты исследования количественных показателей белково-энергетической обеспеченности организма у обследованных больных представлены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, уровень ИМТ у больных обеих групп в среднем был ниже по сравнению с нормой. Уровень ОБ находился в пределах вариантов нормы. Содержание ТТР значительно снижалось и было в 2,4 раза ниже по сравнению с нормой. Средний показатель А был также достоверно снижен по сравнению с нормой. При анализе амплитуды колебаний показателей нутритивного статуса обращало на себя внимание резкое снижение значений ТТР и А.

При анализе тяжести нутритивной недостаточности по принятой в международной практике пятибалльной шкале СТСАЕ установлено, что снижение уровня А менее 20 г/л (тяжелая степень) наблю-

Таблица 2. Частота различных отклонений в показателях нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (в %)

Table 2. Frequency of various abnormalities in nutritional status rates in pulmonary tuberculosis patients with concurrent HIV infection (%)

Показатели и ед. измерения	Норма	ВИЧ-и/ТБ n = 224
Индекс массы тела, кг/м ²	21,7 ± 0,3	20,00 ± 0,18*
Амплитуда	18,5-25,0	11,3-28,7
Общий белок, г/л	75,0 ± 1,0	77,0 ± 0,7
Амплитуда	65-85	49-98
Транстретин, мг/дл	33,40 ± 1,08	13,80 ± 0,54*
Амплитуда	18,5-52,8	1,2-43,6
Альбумин, г/л	41,0 ± 0,7	36,00 ± 0,44*
Амплитуда	35-48	16,3-50,0

Примечание: здесь и в табл. 3, 4, 5 * – различия с нормой достоверны

далось у 12/98 (12,2%), от 30 до 20 г/л (средняя степень) у 47/98 (48,0%) и в пределах от 34 до 31 (легкая степень) – у 39/98 (39,8%) пациентов. При анализе тяжести нутритивной недостаточности по снижению уровня ТТР установлено, что нарушения тяжелой степени наблюдались у 87 (51,7%) из 168 пациентов. Полученные данные свидетельствовали о том, что нутритивная недостаточность у пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достоверно чаще носит умеренный или тяжелой характер.

Далее изучали показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса, а также в зависимости от проявлений ВИЧ-инфекции.

Установлено, что показатели нутритивного статуса у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достоверно не различались.

Анализ показателей белково-энергетической недостаточности организма у больных с разными формами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, показал, что наиболее значительное нарушение нутритивного статуса (снижение ИМТ, уровня ТТР и А) наблюдалось у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и туберкулезом множественных локализаций. Менее выраженные нарушения белково-энергетической обеспеченности наблюдались у больных диссеминированным туберкулезом легких. Снижение показателей нутритивного статуса легкой степени выявлялось при очаговом туберкулезе легких и ТВГЛУ.

Результаты исследования маркеров нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от распространенности туберкулезного процесса в легком показали, что наиболее выраженное снижение белково-энер-

гетической обеспеченности организма наблюдалось при распространении туберкулезного процесса в легком протяженностью более двух долей, о чем свидетельствовали достоверно низкие значения уровня ТТР.

Анализ результатов исследования показателей белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от наличия или отсутствия распада в легочной ткани показал, что наиболее выраженное снижение нутритивного статуса наблюдалось у больных с наличием деструкции в легочной ткани, что документировалось достоверно низкими значениями уровня ТТР и А. Результаты исследования маркеров нутритивного статуса в зависимости от наличия или отсутствия бактериовыделения показали, что выраженность белково-энергетической недостаточности организма связана с фактором наличия бактериовыделения. У пациентов с бактериовыделением наблюдалось наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма, о чем свидетельствовали достоверно низкие значения уровня ТТР и А.

Выраженность нутритивной недостаточности также обнаружила взаимосвязь с фактором лекарственной устойчивости МБТ. Наиболее существенное снижение белково-энергетической обеспеченности организма наблюдалось при ШЛУ МБТ, что, вероятно, было связано с наиболее тяжелыми процессами у больных данной группы.

Результаты исследования показателей нутритивного статуса при разной выраженности туберкулезной интоксикации представлены в табл. 3. Как видно из приведенных данных, белково-энергетическая недостаточность тесно связана с выраженностью туберкулезной интоксикации. С ростом выраженности туберкулезной интоксикации нарастала белково-энергетическая недостаточность организма. Наиболее низкие значения показателей нутритивного статуса (ТТР и А) наблюдались при резко выраженной туберкулезной интоксикации.

Анализ показателей белково-энергетической обеспеченности организма в зависимости от первичности выявления туберкулеза не выявил достоверных различий между группами больных ВИЧ-и/ТБ (ВИЧ-инфекция была диагностирована раньше

Таблица 3. Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной выраженности специфической интоксикации ($M \pm m$)

Table 3. Nutritional status rates in pulmonary tuberculosis patients with concurrent HIV infection under different degree of specific intoxication intensity ($M \pm m$)

№ п/п	Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы		
			слабо выраженная интоксикация, n = 34	умеренно выраженная интоксикация, n = 136	резко выраженная интоксикация, n = 54
			а	б	в
1	ИМТ, кг/м ²	21,7 ± 0,3	20,40 ± 0,23*	19,30 ± 0,53*	19,50 ± 0,36*
2	Общий белок, г/л	75,0 ± 1,0	80,0 ± 0,9*	75,0 ± 1,7	74,0 ± 1,1
3	Транстриетин, мг/дл	33,40 ± 1,08	18,70 ± 0,75*	10,80 ± 0,81* $p_{a-b} < 0,01$	9,75 ± 0,62* $p_{a-b} < 0,01$
4	Альбумин, г/л	41,0 ± 0,7	39,20 ± 0,63	32,80 ± 1,44* $p_{a-b} < 0,01$	33,40 ± 0,93* $p_{a-b} < 0,01$

туберкулеза), ТБ/ВИЧ-и (туберкулез был выявлен раньше ВИЧ-инфекции) и при одновременном выявлении туберкулеза и ВИЧ-инфекции, т. е. выраженность лабораторных проявлений нутритивной недостаточности не была взаимосвязана с моментом выявления туберкулеза.

Далее проводили анализ результатов исследования уровня показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от выраженности иммуносупрессии и вирусной нагрузки ВИЧ.

Результаты исследования показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной выраженности иммунного дефицита представлены в табл. 4.

Как видно из приведенных данных, наибольшая выраженность белково-энергетической недостаточности организма наблюдалась у пациентов с количеством CD4-клеток менее $0,35 \times 10^9$ /л. Об этом свидетельствовали достоверно низкие значения ТТР и А.

Результаты корреляционного анализа между показателями нутритивного статуса показали, что существуют прямые корреляционные связи между содержанием ТТР и А ($r = 0,351$; $p < 0,01$), а также ТТР и ОБ ($r = 0,217$; $p < 0,05$).

Результаты проведенных исследований свидетельствует о том, что организм, отвечая на стресс системной воспалительной реакцией, усиливает синтез защитных белков и отодвигает на второй план синтез висцеральных белков, отвечающих за процессы жизнеобеспечения. В этих условиях снижение синтеза висцеральных белков приводит к нарушению обеспечиваемых ими функций. Очень важным негативным фактором становится снижение уровня А, который является главным онкотическим фактором плазмы [6]. Кроме того, он несет на своей поверхности огромное количество сайтов для связывания чужеродных веществ и поэтому служит важнейшим фактором детоксикации. Снижение количества А может вызывать гиповолемию,

Таблица 4. Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разном количестве CD4-клеток ($M \pm m$)**Table 4.** Nutritional status rates in tuberculosis patients with concurrent HIV infection with different CD4 count ($M \pm m$)

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения			
			ИМТ, кг/м ²	Общий белок, г/л	Транстретин, мг/дл	A, г/л
1	Здоровые	-	21,7 ± 0,3	75,0 ± 1,0	33,40 ± 1,08	41,0 ± 0,7
2	CD4 = более 0,5 × 10 ⁹ /л	56	20,9 ± 0,6	79,0 ± 1,4*	15,3 ± 0,9*	39,9 ± 0,8
3	CD4 = 0,35-0,5 × 10 ⁹ /л	36	19,8 ± 0,3*	80,0 ± 3,3	13,0 ± 1,4*	35,5 ± 1,9*
4	CD4 = 0,2-0,35 × 10 ⁹ /л	32	20,2 ± 0,4*	79,0 ± 0,8*	12,7 ± 0,8* p ₂₋₄ < 0,05	35,0 ± 0,9* p ₂₋₄ < 0,01
5	CD4 = 0,2-0,05 × 10 ⁹ /л	46	19,7 ± 0,4*	75,0 ± 1,6 p ₄₋₅ < 0,05	12,9 ± 0,7* p ₂₋₅ < 0,01	36,6 ± 0,6* p ₂₋₅ < 0,01
6	CD4 = менее 0,05 × 10 ⁹ /л	54	19,1 ± 0,8*	74,0 ± 2,3	12,7 ± 1,1*	34,3 ± 1,9*

характерную для тяжелых больных, и усугублять синдром эндогенной интоксикации [6]. Уменьшение концентрации ТТР может приводить к нарушениям тиреоидного гомеостаза и транспорта витамина А [8, 12], что вносит свой вклад в усугубление эндогенной интоксикации. Следовательно, больные туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией, особенно при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких и туберкулезе множественных локализаций, нуждаются в коррекции белкового обмена.

Динамику изменения показателей нутритивного статуса изучали через 3 и 6 мес. лечения у 212 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. У 177 из них (1-я группа) лечение оказалось эффективным: отмечалась положительная рентгенологическая динамика (рассасывание инфильтративных изменений), значительно уменьшились или были устранены клинические проявления синдрома интоксикации (отсутствовали жалобы на слабость, утомляемость, повышение температуры тела, снижение аппетита, потерю массы тела, потливость). Также у больных с бактериовыделением произошла негативация мокроты. У 35 больных (2-я группа) лечение расценивали как неэффективное, поскольку отсутствовала рентгенологическая динамика или наблюдалось нарастание патологи-

ческих изменений в легких. Вместе с тем на фоне комплексного лечения субъективное состояние больных несколько улучшилось и клинические проявления интоксикации частично нивелировались, у больных с бактериовыделением негативация мокроты не произошло.

Динамика показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, через 3 и 6 мес. лечения в зависимости от эффективности лечения представлена в табл. 5. Как видно из приведенных данных, у больных с эффективным лечением значение ИМТ через 3 мес. повысился до нормы, а через 6 мес. – находился в пределах вариантов нормы. Содержание ОБ у больных с эффективным лечением на протяжении всего периода наблюдения достоверно не отличалось от нормы. Однако у неэффективно леченных больных уровень ОБ через 3 мес. снизился, а через 6 мес. – был достоверно ниже как по сравнению с нормой, так и с исходными значениями. Уровень ТТР через 3 и 6 мес. лечения повышался только в группе пациентов с эффективным лечением, но не достигал нормальных величин. В группе больных с неэффективным лечением содержание ТТР оставалось на прежнем уровне. Уровень А через 3 мес. лечения оставался на исходном уровне в обеих группах па-

Таблица 5. Динамика показателей нутритивного статуса больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, через 3 и 6 мес. в зависимости от эффективности лечения ($M \pm m$)**Table 5.** Changes in the nutritional status rates in pulmonary tuberculosis patients with concurrent HIV infection in 3 and 6 months depending on the treatment efficiency ($M \pm m$)

Показатели и единицы измерения	Норма	Эффективное лечение n = 136			Неэффективное лечение 15		
		до лечения	через 3 мес. лечения	через 6 мес. лечения	до лечения	через 3 мес. лечения	через 6 мес. лечения
		1	2	3	4	5	6
ИМТ, кг/м ²	21,7 ± 0,3	20,40 ± 0,11*	21,30 ± 0,12 p ₁₋₂ < 0,01	21,50 ± 0,15 p ₁₋₃ < 0,01	20,90 ± 0,21*	19,10 ± 0,26* p ₂₋₄₋₅ < 0,01	20,2 ± 0,3* p ₃₋₅₋₆ < 0,01
Общий белок, г/л	75,0 ± 1,0	76,30 ± 0,45	77,10 ± 0,80	78,70 ± 0,72* p ₁₋₃ < 0,01	75,80 ± 1,44	73,10 ± 1,47 p ₂₋₅ < 0,02	71,40 ± 1,54* p ₃₋₆ < 0,01 p ₄₋₆ < 0,05
Транстретин, мг/дл	33,40 ± 1,08	14,6 ± 0,9*	17,6 ± 0,8* p ₁₋₂ < 0,02	23,5 ± 1,2* p ₁₋₂₋₃ < 0,01	14,8 ± 1,8*	15,8 ± 2,1*	18,1 ± 2,3* p ₃₋₆ < 0,05
A, г/л	41,0 ± 0,7	35,7 ± 1,1*	37,9 ± 1,3*	42,3 ± 0,6 p ₁₋₂₋₃ < 0,01	37,9 ± 1,1*	37,7 ± 2,1	37,4 ± 1,6 p ₃₋₆ < 0,05

циентов. Повышение его уровня наблюдалось через 6 мес. лечения только у больных с эффективным лечением.

Заключение

Анализ результатов исследования нутритивного статуса показал, у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией имеет место белково-энергетическая недостаточность, о чем свидетельствовало снижение ИМТ, уровня А и ТТР. Выраженность нутритивной недостаточности организма у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией была связана, с одной стороны, с особенностями туберкулезного процесса (форма туберкулеза, распространенность процесса, наличие распада в легочной ткани, бактериовыделения и от выраженности туберкулезной интоксикации), а другой – с течением ВИЧ-инфекции (выраженности иммунного дефицита и вирусной нагрузки). Наиболее значительное снижение нутритивного статуса наблюдалось у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и с туберкулезом множественных локализаций, с распространенностью процесса в легком более двух долей, с распадом легочной ткани и бактериовыделением с ШЛУ МБТ. Кроме того, установлено, что наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма

выявлялось при снижении количества CD4-клеток менее $0,35 \times 10^9$ /л и вирусной нагрузке ВИЧ более 500 000 копий/мл. Корреляционный анализ выявил наличие обратной связи между лабораторными показателями СВО и нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Анализ динамики показателей нутритивного статуса показал, что через 3 мес. лечения у больных с эффективным лечением туберкулеза наблюдались признаки улучшения белково-энергетической обеспеченности организма: нормализовался ИМТ, ОБ находился в пределах вариантов нормы, А никакой динамики не претерпевал, уровень ТТР повышался, но был достоверно ниже по сравнению с нормой. Через 6 мес. лечения наблюдалось значительное уменьшение белково-энергетической недостаточности (ИМТ и уровень А нормализовались, а ОБ был выше нормы). Однако нутритивная недостаточность носила достаточно устойчивый характер, о чем свидетельствовали достоверно низкие по сравнению с нормой значения ТТР, хотя по сравнению с предыдущим сроком наблюдения его уровень значительно вырос. У больных с неэффективным лечением показатели ИМТ, А и ТТР не изменялись, а уровень ОБ снижался. Сохранение патологических изменений в различных компонентах нутритивного статуса само становилось фактором, тормозящим процессы заживления и репарации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Транстиретин (преальбумин), его роль в норме и патологии // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 3-7.
2. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких – 2017. – № 6. – С. 36-40.
3. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н. Маркеры системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при разной выраженности иммунного дефицита // Материалы IX Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., 2017. – С. 3.
4. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 3. – С. 32-40.
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Показатели транстиретина (преальбумина) в сыворотке крови у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких – 2012. – № 3. – С. 52-56.
6. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Состояние белкового обмена как фактор неспецифической реактивности организма больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 30-35.
7. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В. Лекарственно- устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. – М.: У Никитских ворота 2013. – 168 с.
8. Ando Y. Transthyretin – its function and pathogenesis // Rinsho Byori. – 2006. – Vol. 54, № 5. – P. 497-502.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Transthyretin (prealbumin), its role in health and pathology. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 2, pp. 3-7. (In Russ.)
2. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Gerasimov L.N. The intensity of systemic inflammation response in those suffering from HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 6, pp. 36-40. (In Russ.)
3. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Gerasimov L.N. Markers of system inflammatory response in pulmonary tuberculosis patients with concurrent HIV infection with different degree of immune suppression. *Materialy IX Ezhegodnogo Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem*. [Abst. Book of the IXth Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases with International Participation]. Moscow, 2017, pp. 3. (In Russ.)
4. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Specific features of system inflammatory response syndrome and nutritional status in pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 and 2 diabetes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 3, pp. 32-40. (In Russ.)
5. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Rates of transthyretin (pre-albumin) in blood serum of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 3, pp. 52-56. (In Russ.)
6. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. State of protein exchange as a factor of non-specific host response in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 12, pp. 30-35. (In Russ.)
7. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepkha L.N., Erokhin V.V. *Lekarstvennoustoychivy tuberkulyoz lyogkikh pri razlichnoy intensivnosti sindroma sistemnogo vospalitelnogo otveta*. [Drug resistant pulmonary tuberculosis under various intensiveness of systematic inflammatory response]. Moscow, IPO U Nikitskikh Vorot Publ., 2013, 168 p.
8. Ando Y. Transthyretin – its function and pathogenesis. *Rinsho Byori*, 2006, vol. 54, no. 5, pp. 497-502.

9. Bone R. C. Towards a theory regarding the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 153-172.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). [Publish Date: 2009, May 28]. Available from <http://www.meddrmsso.com>
11. Furman M. P., Charney P., Mueller C. M. Hepatic proteins and nutrition assessment // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2004. – Vol. 104, № 8. – P. 1258-1264.
12. Ingenbleek Y., Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional indications // *Annu. Rev. Nutr.* – 1994. – Vol. 14. – P. 495-533.
13. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization Technical Report, Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
14. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. [cited 2017 Aug 2]; Available from http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
9. Bone R.C. Towards a theory regarding the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 24, no. 1, pp. 153-172.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). [Publish Date: 2009, May 28]. Available from <http://www.meddrmsso.com>
11. Furman M.P., Charney P., Mueller C.M. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2004, vol. 104, no. 8, pp. 1258-1264.
12. Ingenbleek Y., Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional indications. *Annu. Rev. Nutr.*, 1994, vol. 14, pp. 495-533.
13. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization Technical Report, Series 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
14. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. [cited 2017 Aug 2]; Available from http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Абдуллаев Ризван Юсифович

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник отдела патанатомии,
электронной микроскопии и биохимии, заведующий
лабораторией биохимии.
Тел.: 8 (499) 748-30-23.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
Тел.: 8 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Герасимов Лев Николаевич

Туберкулезная больница им. А. Е. Рабухина,
врач-фтизиатр.
141504, Московская обл., г. Солнечногорск, ул. Рабухина, д. 7.
Тел.: 8 (495) 780-69-08.
E-mail: 1968berserc@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of the Department for Pathological
Anatomy, Electronic Microscopy and Biochemistry,
Head of Biochemical Laboratory.
Phone: +7 (499) 748-30-23.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.
Phone: +7 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Lev N. Gerasimov

Rabukhin Tuberculosis Hospital,
Phthisiologist.
7, Rabukhina St., Solnechnogorsk, Moscow Region, 141504
Phone: +7 (495) 780-69-08.
E-mail: 1968berserc@mail.ru

Поступила 06.02.2018

Submitted as of 06.02.2018

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ЗАБОЛЕВШИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, В Г. КИШИНЭУ В 2015 Г.

Э. ЛЕСНИК, А. НИГУЛЯНУ, А. МАЛИК, К. ЯВОРСКИЙ

Государственный университет медицины и фармации Николая Тестемитану, Республика Молдова

Цель исследования: характеристика больных, заболевших туберкулезом (ТБ), в г. Кишинэу в 2015 г.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное описательное исследование, в ходе которого проанализированы данные 668 пациентов с ТБ, диагностированных в г. Кишинэу в 2015 г.

Результаты. Данные социальных характеристик показали, что в г. Кишинэу в 2015 г. чаще всего пациент с ТБ – это мужчина молодого возраста, из социально уязвимых слоев населения, без медицинского страхования. Анализ методов выявления ТБ установил, что лишь 22,3% больных выявлены при периодическом обследовании групп высокого риска. Среди заболевших ТБ было впервые выявленных 60,3%, с рецидивом – 21,7%, после перерыва в лечении – 10,3%, после неудачи лечения – 5,7%. У 14 (2,0%) – туберкулез выявлен посмертно.

Среди 674 пациентов с прижизненной диагностикой туберкулеза преобладал ТБ легких – 638 (94,7%), среди них у 193 (30,3%) больных микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии была положительной, а 187 (29,3%) больных имели положительные результаты посева мокроты на среду Левенштейна – Йенсена или в системе Bactec 960, результат Xpert MTB/Rif был положительным у 259 (40,6%). У 118/187 (63,1%) пациентов диагностирована множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

Через 12 мес. оценка лечения проведена у 647 пациентов: успешный курс лечения – у 393 (60,7%) пациентов, 80 (12,4%) – умерли, 174 (26,9%) – продолжали лечение.

Ключевые слова: туберкулез, методы выявления, социальные характеристики, микробиологические характеристики, исход лечения

Для цитирования: Лесник Э., Нигуляну А., Малик А., Яворский К. Характеристика больных, заболевших туберкулезом, в г. Кишинэу в 2015 г. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 46-49. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-46-49

CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WHO DEVELOPED TUBERCULOSIS IN CHISINAU IN 2015

E. LESNIK, A. NIGULYANU, A. MALIK, K. YAVORSKIY

State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Moldova Republic

The objective of the study: to characterize patients who developed tuberculosis in Chisinau in 2015.

Subjects and methods. The retrospective descriptive study was conducted aimed to analyze data of 668 tuberculosis patients diagnosed in Chisinau in 2015.

Results. The social characteristics demonstrated that in 2015 in Chisinau a tuberculosis patient was most often a young man belonging to socially marginalized population with no medical insurance. The analysis of tuberculosis detection methods showed that only 22.3% of patients were detected through regular screening in risk groups. Among tuberculosis patients, new cases made 60.3%, relapses – 21.7%, those after treatment interruption – 10.3%, and those after treatment failure – 5.7%. In 14 (2.0%) patients, tuberculosis was detected post-mortem.

Out of 674 patients with life time diagnosed tuberculosis, pulmonary tuberculosis prevailed – 638 (94.7%), of them, 193 (30.3%) had a positive result of sputum microscopy for acid-fast bacilli, and 187 (29.3%) patients had a positive result of sputum culture by Lowenstein-Jensen or Bactec 960, and the result of Xpert MTB/Rif was positive in 259 (40.6%) patients. Multiple drug resistance was diagnosed in 118/187 (63.1%) patients.

In 12 months, treatment outcomes were assessed in 647 patients: treatment was successful in 393 (60.7%) patients; 80 (12.4%) patients died, and 174 (26.9%) were still on treatment.

Key words: tuberculosis, detection methods, social characteristics, microbiological parameters, treatment outcomes

For citations: Lesnik E., Nigulyanu A., Malik A., Yavorskiy K. Characteristics of the patients who developed tuberculosis in Chisinau in 2015. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 46-49. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-46-49

Туберкулез (ТБ) представляет серьезную угрозу здоровью населения в Республике Молдова (РМ) [1]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость ТБ в РМ составила 152 на 100 тыс. населения [7]. Национальный центр управления здравоохранением уведомил, что в 2016 г. распространенность ТБ в РМ составила 94,2 на 100 тыс. населения (3 347 больных) [1]. Глобальная заболеваемость в 2016 г. (новые случаи и рецидивы) составила 81,5 на 100 тыс. населения (2 894 больных), в том числе новых случаев – 65 на 100 тыс. населения (2 308 больных) [1]. В РМ заболеваемость легочным ТБ в 2016 г. составила 69,9 на 100 тыс. населения (1 976 пациентов) среди взрослых 18 лет и старше,

6,8 на 100 тыс. населения (49 пациентов) среди детей до 18 лет [1]. Доля впервые выявленных случаев ТБ легких с положительным результатом микроскопии мокроты составила 23 на 100 тыс. населения (817 случаев). Рецидивы легочного ТБ составили 15,9 на 100 тыс. населения (566 больных) [1].

Согласно рекомендациям ВОЗ с 2001 г. в РМ проводится стандартное лечение ТБ, чувствительного к лекарственным средствам, длительностью 6-8 мес. [5]. Согласно официальным опубликованным данным [1], в 2015 г. показатель успешного лечения ТБ составил:

- 74% среди новых случаев ТБ легких с бактериовыделением и сохранной чувствительно-

стью возбудителя к лекарственным препаратам, у ВИЧ-негативных пациентов;

- 53% среди больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), ВИЧ-негативных;
- 47% среди ВИЧ пациентов;
- при этом 3,6% больных прервали лечение и результат у них не оценивался.

Барьерами, преграждающими доступ к качественной медицинской помощи общественного здравоохранения и снижающими эффективность лечения, являются экономические (отсутствие социальной защиты и медицинского страхования), культурные факторы (поведенческие нормы, неудовлетворительные условия жилья и окружающей среды, дискриминация), вредные привычки (курение, употребление наркотиков), принадлежность к этническим и эпидемиологически неблагоприятным группам (контакт с больным ТБ, пребывание в местах заключения, миграция) [2-4, 6]. В РМ наиболее существенные мероприятия по борьбе с болезнями среди населения проводятся на амбулаторно-поликлиническом уровне посредством активного скрининга и тщательного наблюдения за группами высокого риска [5]. Выделены 5 групп высокого риска развития ТБ, которые ежегодно обследуются в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и включают: пациентов с ВИЧ-положительным статусом, контакты с больными ТБ, лиц с посттуберкулезными изменениями или ТБ в анамнезе, а также лиц с психическими заболеваниями и получающих иммуносупрессивную терапию [5]. Кроме того, выделены группы риска ТБ, требующие повышенной бдительности со стороны семейных врачей: пациенты с сахарным диабетом, онкологическими, хроническими респираторными и желудочно-кишечными заболеваниями и состояниями, связанными со снижением иммунного статуса [5]. Однако, несмотря на усовершенствование диагностики ТБ с внедрением в 2012 г. метода Xpert MTB/Rif и улучшения лечения ТБ (появление новых противотуберкулезных препаратов), основные нерешенные социальные детерминанты сохраняют уязвимость населения РМ к туберкулезной инфекции [1]. В этом контексте ВОЗ предложила научно-исследовательским и академическим учреждениям интенсификацию исследований по внедрению новых средств, методов и стратегий медико-ориентированных мероприятий для всеобщего охвата всех нуждающихся услугами здравоохранения при одновременном укреплении системы здравоохранения и улучшении финансирования борьбы с ТБ [8]. Для снижения воздействия экономических факторов в РМ подчеркнута значимость социальной помощи уязвимым пациентам, улучшения индивидуальных условий жизни и общественного образа жизни и сокращения доли лиц с вредными привычками [5].

Цель исследования: оценка социальных, экономических характеристик больных ТБ и выявление

групп риска для установления пациент-ориентированного подхода.

Материал и методы

Проведено ретроспективное, когортное, описательное исследование, включающее 668 пациентов с ТБ, выявленных в г. Кишинэу в 2015 г. Изучены социально-демографические характеристики: пол, возраст, уровень образования, экономический статус (трудоустроенный, безработный, пенсионер, инвалид, студент), наличие медицинского страхования, контакт с больным ТБ, история миграции или пребывания в местах лишения свободы, сопутствующие заболевания, способ выявления заболевания и вовлеченный медицинский персонал, характеристики, связанные с болезнью, микробиологические характеристики возбудителя, режим лечения, нежелательные реакции на прием препаратов и результат лечения. Все пациенты были диагностированы и получали лечение в соответствии с национальным протоколом. Для ведения пациентов использовали информационную систему мониторинга и оценки случаев ТБ на уровне г. Кишинэу. Статистический анализ проводили с использованием абсолютных показателей и их долей.

Результаты

Среди 668 пациентов мужчин было 506 (75,7%), женщин – 162 (24,3%). Соотношение числа мужчин и женщин составило 3,12/1. Наиболее многочисленной была возрастная группа 35-44 года – 162/668 (24,3%) пациента, за которой следовали пациенты в возрасте от 25 до 34 лет – 152/668 (22,8%) и в возрасте от 45 до 54 лет – 144/668 (21,6%) пациента. В возрастной группе от 18 до 24 лет зарегистрированы 56/668 (8,4%) больных, от 55 до 64 лет – 97/668 (14,5%) пациентов и в группе 65 лет и старше – 57/668 (8,5%) больных. Установлено преобладание пациентов в возрасте 18-44 лет по сравнению с возрастной группой 45 лет и старше: 370 (55,4%) против 298 (44,6%) пациентов соответственно.

Трудоустроенными, вносящими вклад в бюджет здравоохранения путем уплаты налогов обязательного медицинского и социального страхования, были из 668 пациентов только 19,6% (131) пациентов. Пенсионеры – 81/668 (12,1%) пациент, инвалиды по болезни – 56 (8,4%), студент – 1 (2,8%). Неблагоприятный социальный статус установлен в 537/668 (80,4%) случаях. Каждый второй пациент (329/668 (49,3%) случаев) не имел медицинского страхования. Данные социальных характеристик показывают, что чаще всего пациент с ТБ – это мужчина молодого возраста, из социально уязвимых слоев населения, без медицинского страхования.

При оценке уровня образования 668 пациентов установлено, что 68 (10,2%) не посещали шко-

лу, 170 (25,4%) – окончили начальную школу или имели неполное общее среднее образование, 232 (34,7%) – закончили среднюю школу/лицей (12 лет) или профессиональную школу. Высшее образование имел только 41 (6,1%) пациент.

Среди больных ТБ в г. Кишинэу с различной частотой зафиксированы параметры, представленные в табл.

Таблица. Частота различных параметров у больных ТБ

Table. Frequency of various parameters in tuberculosis patients

Параметры		n = 668	
		абс.	%
Социальные	Отсутствие медицинской страховки	329	49,25
	Крайняя нищета	130	19,46
	Низкий уровень образования	68	9,82
	Миграция	63	9,43
	История заключения	41	6,14
Эпидемические	Контакт с больным ТБ	50	7,48
Коморбидные заболевания высокого риска	ВИЧ-инфекция	50	7,48
	Хронический алкоголизм	53	7,93
	Диабет	15	2,25
	Психические заболевания	9	1,35
	Иммуносупрессивная терапия	5	0,75
	Потребители инъекционных наркотиков	7	1,05
	Иные сопутствующие заболевания	160	23,95

Наиболее часто у пациентов фиксировались отсутствие медицинской страховки (49,25%), наличие сопутствующих заболеваний (23,95%), крайняя нищета (19,46%). Остальные параметры встречались от 6,14 до 9,82%. В этот интервал попала и ВИЧ-инфекция (7,48%). Такие параметры, как диабет, психические заболевания, потребление наркотиков и прием иммуносупрессивной терапии, встречаются редко (0,75-2,25%).

Анализ методов выявления ТБ установил, что 303/688 (44,0%) пациента были выявлены пассивным путем при обращении за медицинской помощью, еще 185 (26,9%) пациентов обратились в специализированную больницу, минуя учреждения первичной медико-санитарной сети по разным причинам (отсутствие медицинского страхования, прописки, места жительства и т. д.). Во время профилактического обследования групп высокого риска выявлено 150/688 (21,8%) пациентов, 36/688 (5,2%) – во время медицинского осмотра при трудоустройстве. В 14/688 (2,1%) случаях диагноз ТБ был установлен посмертно, демонстрируя затруднения при проведении дифференциальной диагностики ТБ.

Тяжелые формы ТБ с высоким риском смерти (фиброзно-кавернозный, диссеминированный, генерализованный и туберкулезный менингит) диагностированы у 87/688 (12,6%) больных.

Среди больных ТБ впервые выявленных было 415/688 (60,3%), с рецидивом – 149 (21,7%), демонстрируя низкое качество лечения, отсутствие реабилитации пациента, получал лечение после перерыва 71 (10,3%) пациент, после неудачи лечения – 39 (5,7%). У 14/688 (2,0%) ТБ был выявлен посмертно.

Среди 674 пациентов с прижизненной диагностикой ТБ преобладал ТБ легких – 638 (94,7%) случаев: инфильтративная форма – у 561 (87,9%), диссеминированная форма – у 45 (7,1%) и фиброзно-кавернозная – у 32 (5,0%) пациентов. Деструкция легочной паренхимы выявлена у 307/638 (48,1%) больных.

Согласно утвержденным рекомендациям национальной программы по контролю ТБ основным способом выявления ТБ легких является микроскопическое исследование мокроты (выявление кислотоустойчивых микобактерий – КУМ) у пациентов с симптомами, похожими на ТБ.

При оценке результатов микробиологических исследований установлено, что у 193/638 (30,3%) больных микроскопия мокроты на КУМ была положительной, а 187/638 (29,3%) больных имели положительные результаты посева мокроты на среду Левенштейна – Йенсена или в системе Bactec 960. Увеличение чувствительности диагностики ТБ было достигнуто при использовании молекулярно-генетического метода Xpert MTB/Rif, результат которого был положительным у 259/638 (40,6%) пациентов, их них резистентность к рифампицину была у 91/259 (35,1%) больного. Лекарственная чувствительность МБТ, выявленная при культуральном методе, была только у 33/187 (17,6%) больных. У 118/187 (63,1%) пациентов диагностирована множественная лекарственная устойчивость и после получения результатов начато стандартное лечение МЛУ-ТБ.

Все 674 пациента с прижизненной диагностикой ТБ лечились во время интенсивной фазы в муниципальной клинической больнице. Пациенты с лекарственно-чувствительным ТБ были госпитализированы в среднем на 2 мес. Тяжелые нежелательные реакции зарегистрированы у 9/674 (1,3%) пациентов. Самостоятельно прекратили лечение 27/674 (4,0%) пациентов, мониторинг эффективности лечения у них не проводился. Через 12 мес. оценка лечения была проведена у 647 пациентов и показала следующее: успешный курс лечения отмечен у 393/647 (60,7%) пациентов, 80/647 (12,4%) – умерли, 174 (26,9%) – продолжали лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Centre for Health Management. Statistical annuary of the health system from the Republic of Moldova. Chisinau. 2017.
2. Cooker R., Mc Kee M., Atun R. Risk factors of pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study // *BMJ*. - 2006. - Vol. 332. - P. 85.
3. Dubos R. J., Dubos J. The white plague: tuberculosis. man and society. Rutgers University Press. 1952.
4. Imtiaz S., Shield K. D., Roerecke M. Alcohol consumption as risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 13; 50 (1).
5. Ministry of the Health of the R. of Moldova. National Protocol. Tuberculosis in adults. Chisinau, 2015.
6. Murray C., Ortblad K., Guinovart C. et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. - 2014. - Vol. 384 (9947). - P. 1005-1070.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2016.
8. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva. 2011.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*Государственный университет медицины и фармации
Николая Тестемитану,
2004-МД, Республика Молдова,
г. Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 165.*

Лесник Эвелина

*кандидат медицинских наук, ассистент кафедры.
Тел: 8 (373) 69-88-33-02.*

Нигуляну Адриана

*кандидат медицинских наук, ассистент кафедры.
Тел: 8 (373) 79-50-10-61.*

Малик Алина

*ассистент кафедры.
Тел: 8 (373) 69-04-34-68.*

Яворский Константин

*доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой пневмофизиологии.
Тел: 8 (373) 79-13-10-73.*

Поступила 29.01.2018

REFERENCES

1. Centre for Health Management. Statistical annuary of the health system from the Republic of Moldova. Chisinau, 2017.
2. Cooker R., Mc Kee M., Atun R. Risk factors of pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ*, 2006, vol. 332, pp. 85.
3. Dubos R.J., Dubos J. The white plague: tuberculosis. man and society. Rutgers University Press. 1952.
4. Imtiaz S., Shield K.D., Roerecke M. Alcohol consumption as risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 13, 50 (1).
5. Ministry of the Health of the R. of Moldova. National Protocol. Tuberculosis in adults. Chisinau, 2015.
6. Murray C., Ortblad K., Guinovart C. et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014, vol. 384 (9947), pp. 1005-1070.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2016.
8. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva, 2011.

FOR CORRESPONCE:

*State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae
Testemitanu",
165, Stefan cel Mare si Sfant, Bd., Chisinau,
Republic of Moldova.*

Evelina Lesnik

*Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department.
Phone: 8 (373) 69-88-33-02.*

Adriana Nigulyanu

*Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department.
Phone: 8 (373) 79-50-10-61.*

Alina Malik

*Assistant of Department.
Phone: 8 (373) 69-04-34-68.*

Konstantin Yavorskiy

*Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthysiology Department.
Phone: 8 (373) 79-13-10-73.*

Submitted as of 29.01.2018

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ НЕФРОТУБЕРКУЛЕЗЕ

Э. А. ЮРЬЕВА¹, О. В. КОНСТАНТИНОВА², Е. С. ВОЗДВИЖЕНСКАЯ¹, М. В. КУШНАРЕВА¹, С. Л. МОРОЗОВ¹, М. А. ПОДОЛЬНАЯ¹

¹ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

²ГБУЗ «КДЦ № 6» ДЗМ, Москва, Россия

³НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель исследования: сравнить характеристики и течение мочекаменной болезни (МКБ) и МКБ при нефротуберкулезе.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 100 больных [55/100 – женщины, 45/100 – мужчины (1,2/1)] с туберкулезом почек и МКБ и 100 больных [67/100 – женщины, 33/100 – мужчины (2/1)] только с МКБ.

Результаты. Конкременты в органах мочевой системы образовались у 82% пациентов уже после установления диагноза туберкулеза почек в течение 3-25 лет, в основном на фоне длительного применения противотуберкулезных препаратов. У 18% пациентов кавернозный туберкулез почки был диагностирован только после ее удаления по поводу кораллоподобного камня. У 82% пациентов с нефротуберкулезом нефролитиаз развился в возрасте 56-65 лет, независимо от давности заболевания туберкулезом.

Статистически значимые различия были установлены между группой пациентов с МКБ и нефротуберкулезом и группой пациентов только с МКБ по следующим характеристикам: возраст более 60 лет, нефролитиаз одной почки, частота нефрэктомий, образование кораллоподобных камней, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, повышение уровня фибриногена в сыворотке крови, наличие хронической почечной недостаточности. Все эти характеристики свидетельствуют о более тяжелом течении МКБ в сочетании с нефротуберкулезом.

Ключевые слова: нефротуберкулез, мочекаменная болезнь

Для цитирования: Юрьева Э. А., Константинова О. В., Воздвиженская Е. С., Кушнарева М. В., Морозов С. Л., Подольная М. А. Особенности течения мочекаменной болезни при нефротуберкулезе // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 50-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-50-54

SPECIFIC COURSE OF KIDNEY STONE DISEASE IN CASE OF NEPHROTUBERCULOSIS

E. A. YURIEVA¹, O. V. KONSTANTINOVA², E. S. VOZDVIZHENSAYA¹, M. V. KUSHNAREVA¹, S. L. MOROZOV¹, M. A. PODOLNAYA¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Consulting and Diagnostic Center no. 6, Moscow, Russia

³Lopatkin Research Center of Urology and Interventional Radiology by National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

The objective of the study: to compare characteristics and the courses of kidney stone disease and kidney stone disease with concurrent nephrotuberculosis.

Subjects and Methods. 100 patients [55/100 – women, 45/100 – men (1.2/1)] with renal tuberculosis and kidney stone disease and 100 patients [67/100 – women, 33/100 – men (2/1)] with kidney stone disease only were enrolled into the study.

Results. Concrements in the urinary system formed in 82% of patients after renal tuberculosis was diagnosed in them during 3-25 years, mainly against the continuous in-take of anti-tuberculosis drugs. In 18% of patients, cavernous renal tuberculosis was diagnosed only after the kidney resection due to coral calculus. 82% of patients with nephrotuberculosis developed nephrolithiasis at the age of 56-65, regardless of the time for how long they suffered from tuberculosis.

Statistically significant differences were found between the group of patients with kidney stone disease and nephrotuberculosis and the group of patients with kidney stone disease only in the following parameters: age above 60 years old, nephrolithiasis of one kidney, frequency of nephrectomies, formation of coral calculus, increase of fibrinogen level in blood serum, chronic kidney disease. All the above characteristics provide the evidence of a more severe course of kidney stone disease with concurrent nephrotuberculosis.

Key words: nephrotuberculosis, kidney stone disease

For citations: Yurieva E.A., Konstantinova O.V., Vozdvizhenskaya E.S., Kushnareva M.V., Morozov S.L., Podolnaya M.A. Specific course of kidney stone disease in case of nephrotuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 50-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-50-54

По данным разных авторов, изучавших мочекаменную болезнь (МКБ), частота развития нефролитиаза при инфекционном воспалении в почках может достигать 50% [1, 3, 8, 11]. Интерес представляет сравнение различных параметров МКБ у пациентов с нефротуберкулезом и без него. Несмотря на скромную роль нефротуберкулеза в общем эпидемиологическом процессе по туберкулезу, он представляет потенциальную угрозу жизни больных, что обуславливает необходимость поиска новых эффективных

методов диагностики, профилактики и лечения [3, 5, 10]. Частота внелегочных форм туберкулеза в настоящее время составляет 4,4 на 100 тыс. населения, из которых от 43 до 70% приходится на долю туберкулеза органов мочевой системы (ОМС) [6]. Этиотропная терапия нефротуберкулеза не всегда приводит к полному излечению процесса [1, 3, 5]. Формы туберкулеза с ограниченным поражением почек (например, почечной паренхимы) трудно диагностируются и не выявляются стандартными

рентгенологическими методами. Достоверный диагноз туберкулеза почечной паренхимы устанавливается либо при получении роста микобактерий туберкулеза в биологическом материале, либо при морфологическом исследовании биоптатов [10]. Сочетание туберкулеза ОМС с МКБ [5, 6, 12] значительно ухудшает прогноз заболевания, обуславливая необходимость повторных операций, в том числе на единственной почке после контрлатеральной нефрэктомии.

Цель исследования: сравнить характеристики и течение МКБ и МКБ при нефротуберкулезе.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 100 больных [55/100 – женщины, 45/100 – мужчины (1,2/1)] с туберкулезом почек и МКБ и 100 больных [67/100 – женщины, 33/100 – мужчины (2/1)] только с МКБ.

В исследовании оценивали в динамике общее состояние больных, лабораторные показатели (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) и результаты бактериологических исследований мочи (посев производился на уреселект агар, Индия). Функциональное состояние почек определяли по пробе Реберга, концентрационную функцию – по пробе Зимницкого [2]. Анатомическое и физиологическое состояние почек оценивали по экскреторной урографии и ультразвуковому сканированию ОМС. При оперативном лечении проводили морфологическое исследование (световая микроскопия) тканей удаленных почек. Химический состав конкрементов определяли с помощью инфракрасной спектрофотометрии на аппаратах Hitachi 270-30 и Jasco IR-810. Статистический анализ при сравнении характеристик у наблюдаемых групп больных выполняли с использованием критерия хи-квадрат.

Результаты исследования

У пациентов с сочетанием нефротуберкулеза и МКБ имелись разные формы туберкулеза. Туберкулезный папиллит был у 30/100 больных (14 мужчин и 16 женщин) при сохранении обеих почек. Моно- и поликавернозный туберкулез почек – у 70/100 больных, из них у 39 пациентов (18 мужчин и 21 женщина) к моменту данного исследования уже была произведена односторонняя нефрэктомия в связи с коралловидным камнем и резким снижением (или полным отсутствием) функции почки, у 31 (15 мужчин и 16 женщин) – сохранялись обе почки. У 18/100 (18%) пациентов (6 мужчин и 12 женщин) кавернозный туберкулез почки был диагностирован только после ее удаления по поводу коралловидного камня. Конкременты в ОМС образовались у остальных 82/100 (82%) пациентов (43 женщины и 39 мужчин) уже после установления диагноза туберкулеза почек: у 24/100 в

течение 3-7 лет, у остальных 58/100 – через 8-25 лет, в основном на фоне длительного применения противотуберкулезных препаратов (изониазид, этамбутол, рифампицин).

Считается, что возраст человека является фактором риска развития МКБ: с угасанием репродуктивной функции, снижением уровня половых гормонов нарушается регуляция обмена кальция, усиливаются резорбция его из костей и отложение в мягких тканях. Большинство авторов свидетельствуют, что туберкулез урогенитальной системы чаще проявляется в возрасте 49-60 лет [4]. Нами проведен анализ возраста пациентов с нефротуберкулезом на момент выявления конкрементов в почках. Оказалось, что у 82/100 (82%) больных МКБ выявлена в возрасте 56-65 лет. При этом нефротуберкулез обнаружен у 29 – в возрасте до 35 лет, у 49 пациентов – в возрасте 35-54 лет и у 22 – в возрасте 55-65 лет. Таким образом, у абсолютного большинства пациентов с нефротуберкулезом нефролитиаз развивался в возрасте 56-65 лет, независимо от давности заболевания туберкулезом. В 96% случаев мочевые камни у наблюдаемых больных были рентгеноконтрастными и смешанными по составу (кальций-оксалатно-уратными, кальций-фосфатными, а также трипельфосфатными). Рецидивирующее течение МКБ при кавернозном нефротуберкулезе имело место у 24/70 (34,3%) пациентов, при туберкулезном папиллите – у 3/30 (13,3%).

При нефротуберкулезе и МКБ у 82% (82/100) пациентов конкременты локализовались только в почках, у 15% – только в мочеточниках.

Возрастной состав пациентов с МКБ без туберкулеза был следующим: среди 67 женщин 22 были в возрасте 30-40 лет, 45 – в возрасте 60-76 лет. Среди 33 мужчин 15 были в возрасте 30-47 лет, 18 – в возрасте 60-76 лет, то есть в возрасте старше 60 лет было 63/100 (63%) пациента.

У 98/100 (98%) больных МКБ без туберкулеза камни находились в почках, среди них у 41 были коралловидные конкременты (у 34 женщин и 7 мужчин). У 10 больных (все женщины) камни были удалены вместе с почкой. У 20/33 (60,6%) мужчин и у 21/67 (31,3%) женщины камни выявлялись только в одной почке. Камни мочеточников были у 2 больных (с единственной почкой и विकарной гипертрофией), что составило 2/10 (20,0%) среди пациентов с единственной почкой. Возможно, высокая частота мочеточниковых камней при единственной почке связана с компенсаторной гипертрофией лоханки и легким прохождением камня в мочеточник, так как известно, что при наличии у больных обеих почек камни в мочеточниках обнаруживались в единичных случаях [4, 7, 10].

Эпизоды микрогематурии, лейкоцитурии, микропротеинурии при нефротуберкулезе и МКБ отмечались у всех 39 больных с единственной почкой и у большинства – 39/61 (63,9%) – пациентов с двумя почками, всего у 78/100 (78%) пациентов, а при

МКБ без туберкулеза – у 85/100 (85%) больных, $p > 0,05$.

Хроническая почечная недостаточность развивалась у 24% больных с МКБ без туберкулеза почек и у 47% при нефротуберкулезе.

Оперативное лечение проведено у 88 больных с МКБ и туберкулезом почек. Выполнено всего 111 следующих операций: нефрэктомия (39), нефруретерэктомия (6), нефростомия (2), нефролитотомия (30), геминефрэктомия (3), уретерокутанеостомия (5), уретеролитотомия (10), пластические операции на почке и мочеточниках (5), цистостомия (11).

У больных МКБ без туберкулеза нефрэктомия проведена только 10 пациентам, чаще всего выполняли следующие операции – перкутанная нефролитолапаксия, дистанционная нефролитотрипсия, уретеролитотрипсия, эндопиелотомия, нефролитотомия, стентирование почек и нефростомия.

При рецидивах камнеобразования возникала необходимость повторных оперативных вмешательств.

В таблице представлены в сравнении характеристики МКБ при нефротуберкулезе и без такового.

Все больные с МКБ и туберкулезом почки регулярно получали противотуберкулезную терапию: изониазид 10 мг/кг массы тела, пирразинамид 2,5 мг/кг или этамбутол 25 мг/кг, рифампицин 10 мг/кг. Существует мнение о том, что перечисленные противотуберкулезные препараты сами являются факторами риска развития нефрокальциноза

[1, 11]. Кроме того, известно, что воспалительный туберкулезный процесс сам по себе сопровождается кальцификацией тканей в пораженном органе, например в легких, а также у 18% наблюдаемых больных, у которых камни в почках образовались одновременно с развитием туберкулеза почек.

Заключение

Конкременты в ОМС образовались у 82% пациентов уже после установления диагноза туберкулеза почек в течение 3-25 лет, в основном на фоне длительного применения противотуберкулезных препаратов. У 18% пациентов кавернозный туберкулез почки был диагностирован только после ее удаления по поводу коралловидного камня. У 82% пациентов с нефротуберкулезом нефролитиаз развился в возрасте 56-65 лет, независимо от давности заболевания туберкулезом.

Статистически значимые различия были установлены между группой пациентов с МКБ и нефротуберкулезом и группой пациентов только с МКБ по следующим характеристикам: возраст более 60 лет, нефролитиаз одной почки, частота нефрэктомий, образование коралловидных камней, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, повышение уровня фибриногена в сыворотке крови, наличие хронической почечной недостаточности. Все эти характеристики свидетельствуют о более тяжелом течении МКБ в сочетании с нефротуберкулезом.

Таблица. Сравнение характеристик МКБ у пациентов с нефротуберкулезом и без такового

Table. Comparison of characteristics of the patients suffering from kidney stone disease with nephrotuberculosis and kidney stone disease only

Характеристики	МКБ без туберкулеза (n = 100), абс.	хи-квадрат	МКБ и нефротуберкулез (n = 100), абс.
Возраст более 60 лет	63	$p < 0,01$	83
Нефролитиаз одной почки	73	$p < 0,01$	32
Частота нефрэктомии	10	$p < 0,01$	39
Рецидив нефролитиаза	25	$p > 0,05$	24
Коралловидные камни почек	44	$p < 0,01$	61
Рентгеноконтрастные камни	94	$p > 0,05$	96
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний	64	$p < 0,01$	85
Снижение МНО	82	$p < 0,01$	64
Повышение фибриногена в сыворотке крови	10	$p < 0,01$	62
Наличие хронической почечной недостаточности	24	$p < 0,01$	47
Анемия	39	$p < 0,01$	80
Повышение СОЭ	60	$p < 0,01$	80
Снижение удельной плотности мочи	20	$p < 0,01$	60

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефремцева М. А., Бычкова Л. В., Бейбулатова С. Р. и др. Ранняя диагностика и особенности неспецифического поражения почек у больных туберкулезом легких // *Клин. мед.* - 2003. - № 2. - С. 45-48.
2. Жукова И. И., Кульчавеня Е. В., Холтобин Д. П., Брижатюк Е. В., Хомяков В. Т., Осадчий А. В. Туберкулез мочеполовой системы сегодня // *Урология.* - 2013. - № 1. - С. 13-16.
3. Каприн А. Д., Аполихин О. И., Сивков А. В., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики // *Экспериментальная и клиническая урология.* - 2016. - № 3. - С. 4-13.
4. Касымова Б. М., Адамзатов Ж. Р., Термикбаева А. Т. К ультразвуковой диагностике туберкулеза почек // *Фтизиопульмонология.* - 2002. - № 2. - С. 37-38.
5. Клембовский А. И., Сухоруков В. С. Проблема энергетической дисфункции клеток при патологии человека (патогенез и коррекция) // *Вестник РАЕН.* - 2007. - № 4. - С. 62-68.
6. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Скорняков С. Н., Мукамбаев К., Зубань О. Н., Холтобин Д. П. Современные тенденции эпидемиологической ситуации по внеторакальному туберкулезу // *Туб. и болезни легких.* - 2013. - № 12. - С. 34-38.
7. Лопаткин Н. А., Яненко Э. К. Мочекаменная болезнь. В кн: *Нефрология (руководство)*, ред. И. Е. Тареева. - М.: Медицина, 1995. - С. 350-370.
8. Матковская Т. А., Попов К. И., Юрьева Э. А. Бисфосфонаты. - М.: Химия, 2001. - 200 с.
9. Петрунин Ю. А., Нерсесян А. А., Юрьева Э. А., Алексеева Н. В. Факторы риска мочекаменной болезни при туберкулезе органов мочевой системы // *Урология.* - 2005. - № 4. - С. 39-42.
10. Хакимов М. А., Набиев С. Р., Исмаев Б. Н. Диагностика поражений почек при туберкулезе легких // *Современная мед. Актуальные вопросы.* - 2014. - № 34. - С. 69-70.
11. Яненко Э. К., Константинова О. В. Современный взгляд на лечение больных мочекаменной болезнью // *Урология.* - 2009. - № 5. - С. 61-66.
12. Nakane K., Yasuda M., Deguchi T., Takahashi S. et al. Nationwide surgery of urogenital tuberculosis in Japan // *Int. J. Urol.* - 2014. - Vol. 21, № 1. - P. 1171-1177.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2.

Юрьева Элеонора Александровна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ общей патологии. Тел.: 8 (499) 488-00-64.

Воздвиженская Екатерина Сергеевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ общей патологии. Тел.: 8 (499) 484-01-69. E-mail: vozses@rambler.ru

Кушнарева Мария Васильевна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ общей патологии. Тел.: 8 (499) 488-00-64. E-mail: mkuschnareva@mail.ru

REFERENCES

1. Efremtseva M.A., Bychkova L.V., Beybulatova S.R. et al. Early diagnostics and specific features of non-specific renal disorders in pulmonary tuberculosis patients. *Klin. Med.*, 2003, no. 2, pp. 45-48. (In Russ.)
2. Zhukova I.I., Kulchavenya E.V., Kholtobin D.P., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T., Osadchiy A.V. Tuberculosis of genitourinary system nowadays. *Urologiya*, 2013, no. 1, pp. 13-16. (In Russ.)
3. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of uronephrologic incidence and mortality in the Russian Federation during 2002-2014 based on the official statistic data. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya*, 2016, no. 3, pp. 4-13. (In Russ.)
4. Kasymova B.M., Adamzatov Zh.R., Termikbaeva A.T. About ultrasound diagnostics of renal tuberculosis. *Phthisiopulmonology*, 2002, no. 2, pp. 37-38. (In Russ.)
5. Klembovskiy A.I., Sukhorukov V.S. The issue of cellular energetic dysfunction in case of human pathology (pathogenesis and management). *Vestnik RAEN*, 2007, no. 4, pp. 62-68. (In Russ.)
6. Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Skorniyakov S.N., Mukambaev K., Zuban O.N., Kholtobin D.P. Current tendencies of epidemiological situation of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 12, pp. 34-38. (In Russ.)
7. Lopatkin N.A., Yanenko E.K. *Mochekamennaya bolezn. V kn: Nefrologiya (rukovodstvo)*. [Kidney stone disease. In: Nephrology (guidelines)]. I.E. Tareev. eds., Moscow, Meditsina Publ., 1995, pp. 350-370.
8. Matkovskaya T.A., Popov K.I., Yurieva E.A. *Bisfosfonaty*. [Bisphosphonates]. Moscow, Khimiya Publ., 2001, 200 p.
9. Petrunin Yu.A., Nersesyan A.A., Yurieva E.A., Alekseeva N.V. Risk factors of kidney stone disease in urogenital tuberculosis. *Urologiya*, 2005, no. 4, pp. 39-42. (In Russ.)
10. Khakimov M.A., Nabiev S.R., Ismatov B.N. Diagnostics of renal disorders in case of pulmonary tuberculosis. *Sovremennaya Med. Aktualnye Voprosy*, 2014, no. 34, pp. 69-70. (In Russ.)
11. Yanenko E.K., Konstantinova O.V. The modern view on the management of those with kidney stone disease. *Urologiya*, 2009, no. 5, pp. 61-66. (In Russ.)
12. Nakane K., Yasuda M., Deguchi T., Takahashi S. et al. Nationwide surgery of urogenital tuberculosis in Japan. *Int. J. Urol.*, 2014, vol. 21, no. 1, pp. 1171-1177.

FOR CORRESPONDENCE:

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412

Eleonora A. Yurieva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher of General Pathology Research Laboratory. Phone: +7 (499) 488-00-64.

Ekaterina S. Vozdvizhenskaya

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of General Pathology Research Laboratory. Phone: +7 (499) 484-01-69. E-mail: vozses@rambler.ru

Maria V. Kushnareva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher of General Pathology Research Laboratory. Phone: +7 (499) 488-00-64. E-mail: mkuschnareva@mail.ru

Морозов Сергей Леонидович

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек.

Тел.: 8 (495) 483-21-83.

E-mail: mser@list.ru

Подольная Марина Аркадьевна

старший научный сотрудник отдела информационных технологий и мониторинга.

Тел.: 8 (495) 483-71-92.

E-mail: marina.podolnaya@gmail.com

Константинова Ольга Васильевна

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ,

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни.

105425, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 1.

Тел.: 8 (499) 110-40-67.

E-mail: konstant-ov@yandex.ru

Sergey L. Morozov

Candidate of Medical Sciences, Researcher of Inherent and Acquired Renal Disorders Department.

Phone: +7 (495) 483-21-83.

E-mail: mser@list.ru

Marina A. Podolnaya

Senior Researcher of Information Technology and Monitoring Department.

Phone: +7 (495) 483-71-92.

E-mail: marina.podolnaya@gmail.com

Olga V. Konstantinova

Lopatkin Research Center of Urology and Interventional Radiology by National Medical Radiology Research Center, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of Kidney Stone Disease Department.

51, Build. 1, the 3rd Parkovaya St.,

Moscow, 105425

Phone: +7 (499) 110-40-67.

E-mail: konstant-ov@yandex.ru

Поступила 21.12.2017

Submitted as of 21.12.2017

СЛУЧАЙ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СОЧЕТАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ

А. С. ПОЛЯКОВА, Т. Р. БАГДАСАРЯН, И. Э. СТЕПАНЯН, Ю. С. БЕРЕЗОВСКИЙ, В. В. РОМАНОВ, А. Э. ЭРГЕШОВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Приведен клинический случай сложной дифференциальной диагностики сочетанного диссеминированного поражения легких.

Ключевые слова: синдром легочной диссеминации, экзогенный аллергический альвеолит, диссеминированный туберкулез

Для цитирования: Полякова А. С., Багдасарян Т. Р., Степанян И. Э., Березовский Ю. С., Романов В. В., Эргешов А. Э. Случай диссеминированного поражения легких при сочетанном заболевании // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 55-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-55-59

A CLINICAL CASE OF DISSEMINATED PULMONARY LESIONS WITH A CONCURRENT CONDITION

A. S. POLYAKOVA, T. R. BAGDASARYAN, I. E. STEPANYAN, YU. S. BEREZOVSKIY, V. V. ROMANOV, A. E. ERGESHOV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of a complex differential diagnostics of disseminated pulmonary lesions with a concurrent condition.

Key words: syndrome of pulmonary dissemination, exogenous allergic alveolitis

For citations: Polyakova A.S., Bagdasaryan T.R., Stepanyan I.E., Berezovskiy Yu.S., Romanov V.V., Ergeshov A.E. A clinical case of disseminated pulmonary lesions with a concurrent condition. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 55-59. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-55-59

Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких (ДЗЛ) занимает особое место в практике пульмонологов, фтизиатров, онкологов, рентгенологов, а также врачей целого ряда других специальностей. Основные трудности в установлении диагноза сопряжены с тем, что рентгенологический синдром диссеминации в легких встречается более чем при 150 заболеваниях разной этиологии, требующих различного лечения [1].

Примером может служить история болезни пациента Б. (49 лет). Пациент работает водителем-дальнобойщиком, курит – индекс курения 20 пачек/лет, периодически употребляет алкоголь. Аллергический анамнез не отягощен. Ранее туберкулезом не болел, контакт с больным туберкулезом отрицает. Ежегодно проходил флюорографическое обследование, последнее в 2015 г. – без патологических изменений. В 2015 г. пациент завел волнистого попугайчика, после чего отметил появление одышки при умеренной физической нагрузке, сухого приступообразного кашля. За медицинской помощью до августа 2016 г. не обращался. В августе 2016 г. при рентгенологическом обследовании выявлены диссеминация в легких и внутригрудная лимфаденопатия. Пациент направлен на дообследование в противотуберкулезный диспансер: кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – папула 19 мм, в мокроте методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не выявлены. Диагноз туберкулеза не был подтвержден, и пациент госпитализирован в клинику по месту жительства, где вы-

ставлен диагноз: диссеминация в легких неясного генеза; внутригрудная лимфаденопатия; ДН I. Лечение не проводилось, рекомендовано наблюдение пульмонолога. В декабре 2016 г. там же для гистологической верификации диагноза проведена торакотомия с биопсией верхней доли левого легкого. В материале биопсии обнаружены субплеврально и перибронхиально расположенные множественные конгломератные гранулемы, состоящие из эпителиоидных, макрофагальных клеток с единичными гигантскими многоядерными клетками. В центрах гранул определялись зоны некроза, по периферии – кольцевидный склероз. Заключение: хроническое гранулематозное воспаление, с наибольшей вероятностью саркоидоз.

Пациент от лечения воздержался и в феврале 2017 г. обратился в ФГБНУ «ЦНИИТ» для уточнения диагноза.

При поступлении пациент жаловался на одышку при умеренной физической нагрузке, сухой приступообразный кашель в течение дня. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, умеренной влажности, тургор кожи сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Менингеальные симптомы отрицательные. Аускультативно: дыхание везикулярное, с жестким оттенком, разнокалиберные влажные хрипы в проекции верхней доли правого легкого. ЧДД – 24 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия, ЧСС – 100 в мин. Пульс умеренного наполнения, удовлетворительного напряжения.

АД – 140/80 мм рт. ст. Живот поддается глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Симптомы напряжения брюшины отрицательные. Край печени не выступает из-под реберной дуги, мягкий, эластический, гладкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки (КТ ОГК) от 13.02.2017 г. верхушки легких фиброзированы; на фоне неравномерно сниженной пневматизации легочной ткани (участки пониженной воздушности чередуются с участками повышенной, с наличием булл, парасептальной и центрилобулярной эмфиземы) и мелкосетчатой деформации легочного рисунка за счет уплотнения и инфильтрации внутридолькового интерстиция по типу «матового стекла» определяется мелкоочаговая сливная перилимфатическая диссеминация. Стенки бронхов на всем протяжении уплотнены, просветы их свободны, прослеживаются до субсегментарных. Бронхопультмональные лимфоузлы незначительно увеличены, их максимальный поперечный размер достигает 12 мм. Выражены плевроперикардальные, перигиллярные и медиастинальные сращения. Жидкости в плевральных полостях и перикарде нет (рис. 1).

Антитела к ВИЧ, RW, HBsAg, HCV – отрицательные. В анализах крови: лейкоциты – $8,4 \times 10^9$ /л, незначительный моноцитоз – 10%, СОЭ повышена до 51 мм/ч. С-реактивный белок – 57 мг/л.

На ЭКГ синусовая тахикардия 103 в 1 мин, признаки гипертрофии левого желудочка. Спирометрия выявила умеренное снижение ЖЕЛ до 67,6%, ОФВ₁ до 56%, индекс Тиффно – 86%. При бодиплетизмографии – значительное снижение вентиляционной способности легких по обструктивному типу, умеренное повышение общего бронхиального сопротивления (R tot 0,56; 185,2%), значительное снижение удельной бронхиальной проводимости (SG tot 0,44; 51,4%), изменение ОЕЛ по обструктивному типу, значительное снижение диффузионной способности легких (DLCO – 46,2%). Исследование газов крови: SaO₂ – 93,5%, PaO₂ – 66 мм рт. ст., PaCO₂ – 34,7 мм рт. ст. свидетельствовало о наличии гипоксемической дыхательной недостаточности 1-й степени.

Наличие у пациента одышки, распространенной мелкоочаговой диссеминации, интерстициальной инфильтрации в легких и умеренно выраженной внутригрудной лимфоаденопатии требовало про-

ведения дифференциального диагноза между диссеминированным туберкулезом легких, экзогенным аллергическим альвеолитом и саркоидозом. Аргументами в пользу диссеминированного туберкулеза легких являлись выраженная положительная кожная проба с АТР и наличие некроза в некоторых эпителиоидно-клеточных гранулемах в биоптате легкого. Экзогенный аллергический альвеолит можно было предположить с учетом появления у пациента непродуктивного кашля, одышки и распространенных изменений в легких после приобретения волнистого попугайчика. Саркоидоз можно было подозревать на основании сочетания перилимфатической диссеминации в легких, внутригрудной лимфоаденопатии, установленных при КТ органов грудной клетки, «штампованного» характера гранулем в легочной ткани при отсутствии некроза в большинстве из них, обнаруженных в биоптате легкого.

Для уточнения диагноза пациенту было проведено бронхологическое исследование с комплексом биопсий.

Осмотр трахеи и бронхов выявил экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов справа и слева до 3-й степени, двусторонний диффузный бронхит.

При молекулярно-генетическом исследовании материала биоптата легкого выявлена ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ), устойчивых к изониазиду и рифампицину. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа молекулярно-генетическими методами обнаружена ДНК МБТ с устойчивостью к изониазиду и рифампицину. При цитологическом исследовании жидкости БАЛ: альвеолярных макрофагов 11%; лимфоцитов 4%; нейтрофилов 84%; эозинофилов 1%, обнаружены КУМ.

Цитологическое исследование материала чрезбронхиальной биопсии легкого: в препаратах пласты клеток цилиндрического и кубического эпителия, местами с наличием выраженной нейтрофильной инфильтрации, встречаются скопления эпителиоидных клеток, единичные клетки Пирогова – Лангханса и участки фиброза.

Гистологическое исследование материала чрезбронхиальной биопсии: фрагменты стенки бронха с выраженной гистиоцитарно-макрофагальной воспалительной инфильтрацией. Обнаружен фокус отдельно лежащих аморфных бесклеточных эозинофильных масс. Заключение: хроническое воспаление с макрофагальной реакцией. Данное



Рис. 1. Пациент Б. Аксиальные сканы КТ ОГК (описание в тексте) от 13.02.2017 г.

Fig. 1. Patient B. Axial scans of chest CT (described in the text) as of 13.02.2017

описание может иметь место и при формировании гранулематозной реакции туберкулезной этиологии, и при саркоидозе с фибриноидной некротической реакцией.

В ФГБНУ «ЦНИИТ» был проведен пересмотр материала хирургической биопсии верхней доли левого легкого. Легочная ткань с явлениями дистелектаза, выраженной эмфиземой и пневмосклерозом. В просвете альвеол небольшие кровоизлияния разной давности, макрофаги и сидерофаги. Большое количество эпителиоидно-клеточных гранул с гигантскими многоядерными клетками, местами с очагами бесструктурных масс. В гранулемах также имеется примесь лейкоцитов. Вал лимфоцитов выражен слабо. Отдельные гранулемы отграничены зрелой грануляционной и фиброзной тканью. Перибронхиально и периваскулярно явления бронхита и реактивного васкулита, инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфогистиоцитарными элементами с формированием гранул с эозинофилами. Выявлены КУМ (рис. 2-6). Заключение: картина диссеминированного туберкулезного воспаления с умеренной степенью активности, признаки альвеолита, возможно экзогенного характера.

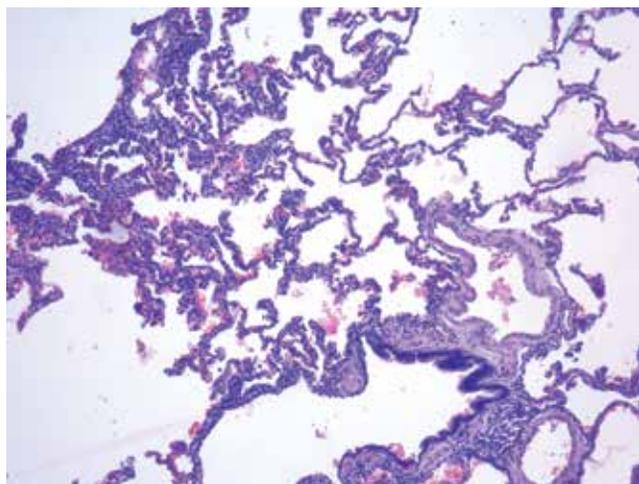


Рис. 2. Скопление гемосидерофагов в просвете отдельных альвеол с участками кровоизлияния на фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью эозинофилов в межальвеолярных перегородках. Окр. гематоксилином и эозином $\times 200$

Fig. 2. Accumulation of hemosiderophages in the lumen of separate alveoli with the parts of hemorrhage against the background of lymphohistiocytic infiltration with the addition of eosinophils in interalveolar septa. Stained by hematoxylin and eosin $\times 200$

Анализ мокроты методом люминесцентной микроскопии: КУМ не обнаружены. Методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом посева на жидкие питательные среды выявлен рост МБТ, установлена лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, пиперазину, этионамиду.

На основании вышепредставленных данных обследования был установлен диагноз: диссеминиро-

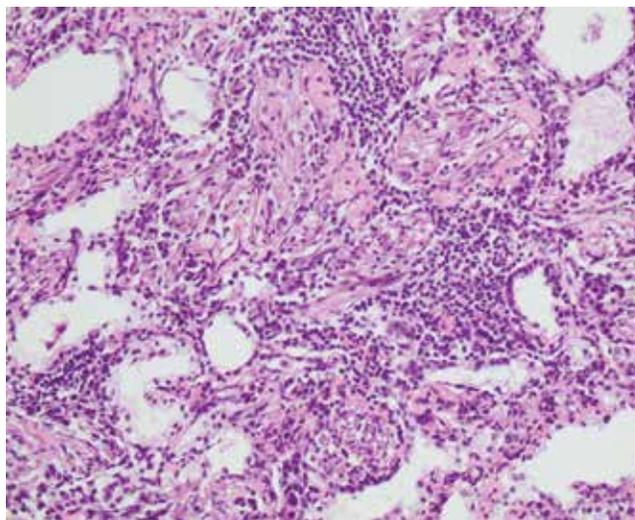


Рис. 3. На фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации в межальвеолярных перегородках формирование макрофагально-гистиоцитарных гранул с примесью эозинофилов и наличием периферического склероза (характерное проявление экзогенного аллергического альвеолита). Окр. гематоксилином и эозином $\times 400$

Fig. 3. Macrophage-histiocytic granulomas with the addition of eosinophils and peripheral sclerosis (which is typical of exogenous allergic alveolitis) are formed against the background of lymphohistiocytic infiltration in interalveolar septa. Stained by hematoxylin and eosin $\times 400$

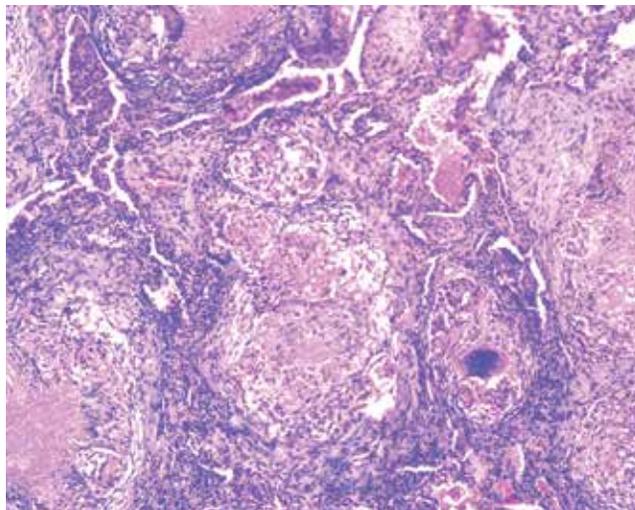


Рис. 4. Гранулематозная реакция в легочной ткани эпителиоидно-клеточного и гистиоцитарно-макрофагального характера с казеификацией сливного типа. Характерное свидетельство наличия туберкулеза, имеющего временную давность, на периферии гранулематозного процесса явление десквамационной пневмонии. Окр. гематоксилином и эозином $\times 200$

Fig. 4. Granulomatous reaction in the lung tissue of epithelioid-cellular and histiocytic-macrophage character with coalesced caseification. There is a typical sign indicative of tuberculosis developed long time ago, desquamated pneumonia is visualized in the periphery of granulomatous lesions. Stained by hematoxylin and eosin $\times 200$

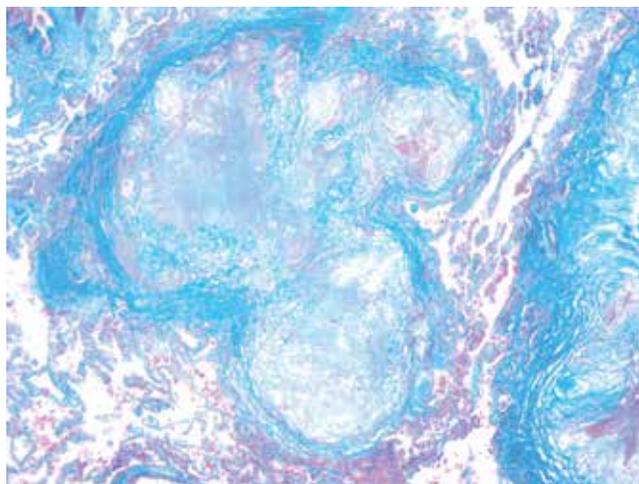


Рис. 5. Зоны казеозного некроза. Окраска по Маллори $\times 100$

Fig. 5. Areas of caseous necrosis. Stained by Mallory $\times 100$

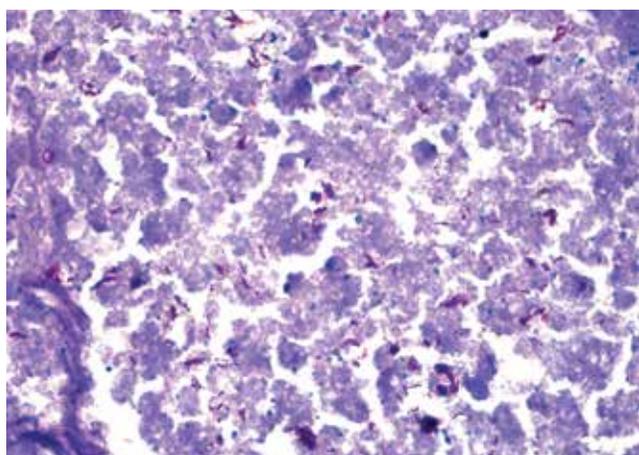


Рис. 6. Наличие кислотоустойчивых микобактерий в зоне казеозного некроза.

Окраска по Цилю – Нильсену $\times 1\ 000$

Fig. 6. Presence of acid-fast mycobacteria in the area of caseous necrosis. Stained by Ziehl- Nelsen $\times 1\ 000$

ванный туберкулез легких; МБТ(+); множественная лекарственная устойчивость МБТ (H, R, Z, E, Et); состояние после диагностической торакотомии с биопсией верхней доли левого легкого (13.12.2016 г.); экзогенный аллергический альвеолит.

Пациенту начата химиотерапия по IV модифицированному режиму согласно данным о лекарственной устойчивости МБТ и распространенности

процесса: спарфлоксацин – 0,2 г/сут, циклосерин – 0,75 г/сут, ПАСК – 9,0 г/сут, линезолид – 0,6 г/сут, капреомицин – 1,0 г/сут, пипразинамид – 1,5 г/сут. Патогенетическая терапия: витаминотерапия (витамины В₁, В₆); нейрометаболическая терапия (глицин, глутаминовая кислота); гепатопротекторная терапия (силимарин, метионин).

В процессе лечения отмечались нежелательные реакции: повышение уровня мочевины в крови, боли в суставах, в связи с чем пипразинамид был отменен. Некупируемая тахикардия с ЧСС до 115-139 в 1 мин, повышение АД до 180/100 мм рт. ст. потребовали отмены спарфлоксацина, назначен левофлоксацин в дозе 0,75 г/сут.

Также отмечалось появление аллергической реакции в виде зуда и шелушения кожных покровов, гиперемии лица, что с большой вероятностью связано с приемом капреомицина. Для устранения нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты к лечению был добавлен метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут.

Пациент был консультирован пульмонологом.

У пациента с гистологически и бактериологически доказанным диагнозом диссеминированного туберкулеза стойкое сохранение одышки и диффузной интерстициальной инфильтрации в легких на фоне противотуберкулезной терапии, длительный контакт с волнистым попугайчиком, наличие в биоптате легкого разнородных гранул (казеифицированных и без некроза) позволяют говорить о сочетании диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита. Рекомендовано продолжить противотуберкулезную терапию в сочетании с системными кортикостероидами.

Через 3 мес. лечения отмечались уменьшение выраженности синдрома интоксикации, устранение «грудных симптомов», нормализация показателей общего анализа крови, коагулограммы, прекращение (всеми методами) выделения МБТ с мокротой. На КТ ОГК документировано частичное рассасывание интерстициальной инфильтрации в легких.

Через 5 мес. лечения наблюдалась дальнейшая положительная динамика: выделение МБТ с мокротой отсутствовало, кашель и одышка значительно уменьшились, увеличилась масса тела на 8 кг. На КТ ОГК от 31.07.2017 г. отмечались дальнейшее рассасывание интерстициальной инфильтрации в легких, уплотнение очагов, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов (рис. 7).



Рис. 7. Пациент Б. Аксиальные сканы КТ ОГК от 31.07.2017 г.

Fig. 7. Patient B. Axial scans of chest CT as of 31.07.2017

Пациент в удовлетворительном состоянии выписан в противотуберкулезный диспансер по месту жительства для продолжения лечения с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и уплотнения; МБТ(-); множественная лекарственная устойчивость МБТ (H, R, Z, E, Et); экзогенный аллергический альвеолит, стадия ремиссии; состояние после диагностической торакотомии с биопсией верхней доли левого легкого в 2016 г.

После выписки рекомендовано продолжить лечение: левофлоксацин – 0,75 г/сут, циклосерин – 0,75 г/сут, ПАСК – 9,0 г/сут, линезолид – 0,6 г/сут, метилпреднизолон – 8 мг/сут, витамины группы

B – 200 мг/сут, силимарин – 1 таб. × 3 р/д, глицин – 300 мг/сут, глутаминовая кислота – 1 000 мг/сут.

При контрольной КТ ОГК в ноябре 2017 г. наблюдались дальнейшее рассасывание и уплотнение очагов и рассасывание интерстициальных изменений.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует этапы диагностики и лечения больного с сочетанием диссеминированного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью и экзогенного аллергического альвеолита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветкова О. А., Колосова К. Ю. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких // Русский медицинский журнал. - 2009. - № 14. - С. 940-944.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Полякова Анжела Сергеевна

врач-фтизиатр.

Тел.: 8 (499) 785-90-52.

E-mail: anjelka.ru.91@yandex.ru

Багдасарян Татевик Рафиковна

заведующая 1-м терапевтическим отделением.

Тел.: 8 (499) 785-90-52.

E-mail: norair04@mail.ru

Степанян Игорь Эмильевич

советник директора по лечебной работе и издательской деятельности.

Тел.: 8 (499) 785-90-31.

E-mail: drstepanyan@mail.ru

Березовский Юрий Сергеевич

заведующий патологоанатомическим отделением.

Тел.: 8 (499) 785-91-79; 8 (499) 785-90-19.

E-mail: report-q@yandex.ru

Романов Владимир Викторович

заведующий отделом фтизиатрии.

Тел.: 8 (499) 785-90-52.

E-mail: romanov.nkj@yandex.ru

Эргешов Атаджан Эргешович

директор.

E-mail: cniit@ctri.ru

REFERENCES

1. Tsvetkova O.A., Kolosova K.Yu. Difficulties of differential diagnostics of disseminated pulmonary diseases. Russky Meditsinsky Journal, 2009, no. 14, pp. 940-944. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Anzhela S. Polyakova

Phthysiologist.

Phone: +7 (499) 785-90-52.

E-mail: anjelka.ru.91@yandex.ru

Tatevik R. Bagdasaryan

Head of the 1st Therapy Department

Phone: +7 (499) 785-90-52.

E-mail: norair04@mail.ru

Igor E. Stepanyan

Councilor of the Director in Therapy and Publishing Activities.

Phone: +7 (499) 785-90-31.

E-mail: drstepanyan@mail.ru

Yury S. Berezovskiy

Head of Autopsy Department.

Phone: +7 (499) 785-91-79;

+7 (499) 785-90-19.

E-mail: report-q@yandex.ru

Vladimir V. Romanov

Head of Tuberculosis Control Department.

Phone: +7 (499) 785-90-52.

E-mail: romanov.nkj@yandex.ru

Atadzhan E. Ergeshov

Director.

E-mail: cniit@ctri.ru

МАТЕРИАЛЫ

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием
«Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации:
консолидация усилий в борьбе с туберкулезом»
31 мая – 1 июня 2018 г., Москва

MATERIALS

All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation
"An Actual Issues of TB Care in the Russian Federation: Consolidation of Efforts for TB Control"
May 31 – June 1, 2018, Moscow

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-7-60-61

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В БАШКОРТОСТАНЕ

Бородина Л. Я.¹, Юнусбаева М. М.^{2,3}, Алексеев П. М.⁴, Давыдов Р. А.⁴, Никитина Л. А.³, Ковалевич С. Н.¹,
Аминев Х. К.⁴, Шарипов Р. А.¹

¹ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Уфа, Россия

²ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», г. Уфа, Россия

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы», г. Уфа, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Россия

EFFICIENCY OF TREATMENT OF DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS IN BASHKORTOSTAN

Borodina L. Ya.¹, Yunusbaeva M. M.^{2,3}, Alekseev P. M.⁴, Davydov R. A.⁴, Nikitina L. A.³, Kovalevich S. N.¹, Aminev Kh. K.⁴,
Sharipov R. A.¹

¹Republican Clinical TB Dispensary, Ufa, Russia

²Biochemistry and Genetics Institute of Ufa Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

³M. Akmully Bashkiriya State Pedagogical University, Ufa, Russia

⁴Bashkiriya State Medical University, Ufa, Russia

Одной из актуальных проблем фтизиатрии является повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью (ТБ-ШЛУ).

Цель: оценка эффективности лечения больных ТБ-ШЛУ в Башкортостане.

Материалы и методы. В исследование включен 441 пациент с ТБ легких, все больные проходили стационарное лечение в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Уфа) в 2016-2017 гг. Критерии включения: наличие легочной формы ТБ, бактериовыделение (микроскопия, посев на плотные и жидкие питательные среды), отсутствие ВИЧ-инфекции. Средний возраст больных составил $45,0 \pm 15,4$ года. По результатам микробиологических исследований мокроты у 118 пациентов выявлен ТБ-ШЛУ, из них у 24 (20,3%) пациентов ТБ диагностирован впервые. Оставшиеся 94 (79,7%) пациента наблюдались по 1Б, 2А и 2Б группам диспансерного учета и объединены в группу с хроническим ТБ.

Результаты. Анализ эффективности лечения после прохождения интенсивной фазы химиотерапии у больных с впервые диагностированным ТБ-ШЛУ показал, что положительная клинико-лабораторно-рентгенологическая динамика (отрицательные результаты по бактериоскопии; купирование респираторных симптомов; нормализация общеклинических лабораторных показателей; рентгенологически – значительное рассасывание очагово-инфильтративных изменений, закрытие полостей распада и др.) наблюдались у 14/24 (58,3%) больных ТБ-ШЛУ. Отрицательная динамика или отсутствие какой-либо динамики отмечено у 3/24 (12,5%) и 7/24 (25,9%) пациентов соответственно. В целом, несмотря на частую резистентность микобактерий туберкулеза ко многим препаратам 1-го и 2-го рядов, вероятность достижения положительных результатов лечения у впервые выявленных больных с ТБ-ШЛУ достаточно высока при условии соблюдения назначенных схем химиотерапии, дозировок и сроков приема препа-

ратов. Анализ неэффективно леченных больных (без динамики или отрицательная динамика) выявил наличие сопутствующих заболеваний: гепатит С (15,8%), железодефицитная анемия (5,3%), алкоголизм (15,8%).

Эффективность лечения 94 больных с хроническим ТБ-ШЛУ была следующей: положительная клиничко-рентгенологическая динамика наблюдалась лишь у 28 (29,7%) пациентов, отсутствие динамики – у 20 (21,6%), отрицательная динамика – у 46 (48,6%). Как видно, вероятность эффективного лечения у больных хроническим ТБ-ШЛУ почти в 4 раза ниже, чем у больных с впервые выявленным ТБ-ШЛУ ($p < 0,01$). Причин данного феномена несколько: невозможность из-за устойчивости сформировать адекватные схемы лечения из препаратов 1-го и 2-го рядов, в регулярных нарушениях режима лечения. Так, среди пациентов с хроническим ТБ-ШЛУ 15,9% (15/94) регулярно употребляли алкоголь и/или прерывали прием препаратов. Кроме

того, у больных ТБ-ШЛУ с хроническим течением и отсутствием или отрицательной динамикой на фоне лечения чаще встречались разнообразные сопутствующие заболевания – 18/66 (26,9%) – по сравнению с пациентами, имевшими положительную клиничко-рентгенологическую динамику – 3/28 (10,7%).

Курение встречалось одинаково часто у пациентов с впервые выявленным ТБ-ШЛУ (78,9%), у больных хроническим ТБ-ШЛУ (81,1%) ($p > 0,05$).

Заключение. Интенсивная фаза лечения была успешно завершена у 14/24 (58,3%) впервые диагностированных пациентов с ТБ-ШЛУ и лишь у 28/94 (29,7%) пациентов с хроническим течением процесса. Неэффективность лечения в основном связана с неадекватными схемами лечения, наличием сопутствующей патологии, перерывами в лечении по инициативе пациентов.

Юнусбаева Миляуша Мусиевна
(Milyausha M. Yunusbaeva)
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-7-61-62

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО МИКОБАКТЕРИОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ

Елисеев П. И.^{1,2}, Марьяндышев А. О.¹, Тарасова И. В.², Хелдал А.³, Хиндеракер С. Г.⁴

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

²Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер, г. Архангельск, Россия

³Норвежский институт общественного здоровья, г. Осло, Норвегия

⁴Университет Бергена, г. Берген, Норвегия

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PULMONARY MYCOBACTERIOSIS IN THE PATIENTS WITH SUSPECTED PULMONARY TUBERCULOSIS

Eliseev P. I.^{1,2}, Maryandyshov A. O.¹, Tarasova I. V.², Kheldal A.³, Khinderaker S. G.⁴

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

⁴University of Bergen, Bergen, Norway

Цель исследования: разработать алгоритм диагностики микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез (ТБ) легких; оценить результаты лечения микобактериоза легких.

Материалы и методы. Мокроту пациентов с подозрением на ТБ легких исследовали путем микроскопии с последующей идентификацией обнаруженного возбудителя молекулярно-генетическим (МГ) методом. Материал больных с отрицательным результатом МГ-исследования на микобактерии ТБ протестирован методом Genotype Mucobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) на нетуберкулезные микобактерии (НТМБ). При обнаружении НТМБ в двух клинических образцах и более и/или наличии характерных клиничко-рентгенологических

признаков пациентам ставили диагноз микобактериоза легких и назначали лечение. Выявление НТМБ только в одном образце материала и/или отсутствие клиничко-рентгенологических признаков микобактериоза, обнаружение возбудителя расценивали как спорадическое из-за колонизации или контаминации его НТМБ. Лечение в данном случае не назначали.

Результаты. В Архангельской области в 2010-2017 гг. у 92 пациентов, обследуемых с подозрением на ТБ легких, обнаружены НТМБ. Среди них у 39 больных установлен диагноз микобактериоза и назначено соответствующее лечение, а у 53 пациентов выявление НТМБ не расценено как клиничко-значимое (табл.). Заболеваемость НТМБ

Таблица. Параметры со статистически значимыми различиями ($p < 0,05$) у пациентов с микобактериозом и со спорадическим выявлением НТМБ**Table. Parameters with statistically significant differences ($p < 0.05$) in the patients with mycobacteriosis and sporadic detection of non-tuberculous mycobacteria**

Параметры	Пациенты с микобактериозом ($n = 39$)	Пациенты со спорадическим выявлением НТМБ ($n = 53$)
Возраст (среднее, SD)	58,8 (15,3)	45,8 (18,4)
Положительный результат микроскопии мокроты (абс., %)	28 (71,8)	14 (26,4)
Количество образцов, в которых обнаружены НТМБ (среднее, SD)	2,13 (0,98)	1,04 (0,19)
Число пациентов, у которых были обнаружены <i>M. avium</i> или <i>M. intracellulare</i> (абс., %)	31 (79,5)	9 (16,9)
Обнаружение полостей при рентгенологическом обследовании (абс., %)	21 (58,3) $n = 36^*$	11 (22,0) $n = 50^*$

Примечание: * – у 3 пациентов в каждой группе результаты были недоступны

составила в среднем 0,41 на 100 тыс. населения в год. Среди всех пациентов с НТМБ чаще всего выделяли *M. avium* – у 29/92 (31,5%) и *M. intracellulare* – у 11/92 (11,9%).

У 36/39 (92,3%) больных микобактериозом для лечения применяли кларитромицин, чаще всего в комбинации с рифампицином и этамбутолом. Результаты лечения распределялись следующим образом: у 27/39 (69%) пациентов – эффективное лечение, у 1/39 (3%) пациента – безуспешное лечение, у 5/39 (13%) пациентов лечение прервано, 6/39 (15%) больных умерло.

Заключение. Заболеваемость микобактериозом в Архангельской области составила в среднем 0,41 на 100 тыс. населения в год. Основными возбудите-

лями микобактериоза легких являлись *M. avium* и *M. intracellulare*. Лечение микобактериоза требуется не всем пациентам с обнаруженными в материале НТМБ, так как однократное выявление НТМБ в мокроте может быть результатом колонизации или контаминации материала. У пациентов с микобактериозом при микроскопии мокроты чаще выявлялся возбудитель, а при рентгенологическом обследовании – полостные образования в легких. Эффективное лечение микобактериоза отмечалось в большинстве (69%) случаев.

Елисеев Платон Иванович
(Platon I. Eliseev)
E-mail: pediatrics@yandex.ru

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-7-62-63

ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДЫ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Нестеренко А. В.¹, Зими́на В. Н.², Каюкова С. И.³

¹КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

IMPACT OF TUBERCULOSIS ON THE COURSE OF PREGNANCY, DELIVERY AND PERINATAL OUTCOMES

Nesterenko A. V.¹, Zimina V. N.², Kayukova S. I.³

¹Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1, Krasnoyarsk, Russia

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Цель исследования: изучить влияние туберкулеза на течение беременности, родов, перинатальные исходы.

Материалы и методы. В период с 2010 по 2014 г. в КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» под наблюдением находились 73 беременные пациентки с туберкулезом (группа ТБ + Б). К ним по принципу «копия-пара» подбирались беременные без туберкулеза, находив-

шиеся на лечении в КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 4» в данный период времени ($n = 73$; группа Б). При подборе в пару у пациенток группы Б учитывали следующие данные: возраст, социальный статус, наличие привычных интоксикаций (никотиновой, алкогольной, наркотической). Тип исследования – случай-контроль. Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета прикладных про-

грамм IBM SPSS Statistics v.19, для сравнения групп использовали критерий χ^2 .

Результаты. Большинство женщин в группах ТБ + Б и Б не работали (57/73 (78,1 ± 4,8%) и 51/73 (69,9 ± 5,4%) соответственно, $p = 0,258$), имели среднее образование (60/73 (82,2 ± 4,5%) и 57/73 (78,0 ± 5,6%) соответственно, $p = 0,678$), имели никотиновую зависимость (47/73 (64,3 ± 5,6%) и 45/73 (61,6 ± 5,7%) соответственно, $p = 0,732$). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез чаще встречался у пациенток в группе ТБ + Б – 48/73 (65,7 ± 3,5%), чем в группе Б – 33/73 (45,2 ± 2,7%), $p = 0,02$.

У большинства женщин группы ТБ + Б беременность наступала на фоне лечения туберкулеза – 59/73 (80,8%). Получали лечение по поводу впервые выявленного туберкулеза и рецидива 40/73 (54,7%) женщин, 33/73 (45,2%) – были ранее неэффективно лечены. Более чем у половины женщин в группе ТБ + Б выявляли бактериовыделение – 41/73 (56,1%) и деструкцию легочной ткани – 38/73 (52,0%). Среди пациенток с бактериовыделением определена высокая частота множественной лекарственной устойчивости возбудителя (МЛУ МБТ) – 18/41, 43,9%. В стартовой терапии туберкулеза в группе ТБ + Б преимущественно применяли препараты основного ряда – у 40/73 (54,8%). После получения результатов теста лекарственной чувствительности МБТ проводили коррекцию режимов и схем химиотерапии. Препараты резерва для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ использовали у 18/73 (24,6%) пациенток. Длительность основного курса лечения туберкулеза составила 13,0 ± 4,9 мес., медиана 12 (1; 34) мес. На период беременности пришлось четверть основного курса лечения туберкулеза – 3,8 ± 3,1; медиана 3 (0; 9) мес.

У большинства женщин групп ТБ + Б и Б беременность закончилась родами в срок (61/73 (83,6 ± 4,2%) и 63/73 (86,3 ± 4,0%) соответственно, $p = 0,488$). Преждевременные роды чаще регистрировали у пациенток группы ТБ + Б – 9/73 (12,3 ± 3,8%) против группы Б – 4/73 (5,5 ± 2,7%), $p = 0,245$, развитие акушерских осложнений в родах отмечали у женщин обеих групп – 10/73 (13,6 ± 4,6%) и 6/73 (8,2 ± 3,2%) соответственно, $p = 0,427$. Оперативное родоразрешение достоверно чаще было необходимо пациенткам группы ТБ + Б 29/73 (39,7 ± 5,8%) против 7/93 (9,6 ± 3,4%) в группе Б, $p = 0,001$. Осложнения в послеродовом периоде отмечали у 8/73 (10,9 ± 3,4%) и 5/73 (6,8 ± 3,2%) родильниц в группах ТБ + Б и Б ($p = 0,561$).

Все дети у женщин обеих групп родились живыми, с медианой оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин 8 баллов. Масса тела новорожденных, родившихся от матерей группы ТБ + Б, составила 3 100 (2 840; 3 260) г, а от матерей группы Б – 3 390 (3 000; 3 670) г по медиане. Вакцинация БЦЖ в роддоме проведена 56/73 (76,7 ± 4,9%) новорожденным от матерей группы ТБ + Б и 68/73 (93,2 ± 3,0%)

новорожденным от матерей группы Б ($p = 0,006$). Показаниями для отказа от БЦЖ-вакцинации явились: низкая масса тела новорожденных (менее 2 500 г) в группе ТБ + Б – у 9/73 (12,3%), в группе Б – у 4/73 (5,4%) ($p = 0,245$); врожденный порок сердца – у 1 (1,4%) и 0 (0%) соответственно, желтуха новорожденного – 2 (2,7%) и 1 (1,4%), кефалогематома – у 5 (6,8%) и у 0 (0%) соответственно. Из группы ТБ + Б 3 (4,1%) ребенка выбыли из-под наблюдения после рождения. Остальные, не вакцинированные в роддоме дети обеих групп получили БЦЖ-М вакцинацию в поликлинике по месту жительства в сроки, утвержденные педиатром. Период наблюдения за детьми составил от 6 до 32 мес.

Доля недоношенных детей составила в группе ТБ + Б 5/73 (6,8 ± 3,0%) и в группе Б – 4/73 (5,5 ± 2,7%), $p = 1,000$, новорожденных с задержкой внутриутробного развития было 5/73 (6,8 ± 3,0%) и 5/73 (6,8 ± 3,0%), $p = 1,000$ соответственно. Врожденные аномалии диагностированы у одного ребенка в каждой группе (по 1/73 (1,4 ± 1,4%). У ребенка группы ТБ + Б выявлен порок митрального клапана, у ребенка группы Б – расщелина твердого неба.

Результаты основного курса лечения туберкулеза у пациенток из группы ТБ + Б распределялись следующим образом: курс закончен эффективно у 47/73 (64,4 ± 4,7%), из них у пациенток без МЛУ МБТ – 42/55 (76,3%), с МЛУ МБТ – 5/18 (27,7%); курс лечения неэффективный – 18/73 (24,7 ± 4,4%), из них у пациенток без МЛУ МБТ – 10/55 (18,2%), с МЛУ МБТ – 8/18 (44,4%); отрыв от лечения – 2/73 (2,8 ± 2,2%); умерли от туберкулеза – 6/73 (8,2 ± 2,2%). Эффективность лечения туберкулеза в когорте больных Красноярского края в период с 2010 по 2014 г. без МЛУ МБТ составила 60,3-72,7%, с МЛУ-ТБ – 41,1-60,2%.

Выводы

1. Не выявлено статистически значимых различий по развитию акушерских осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде у пациенток с туберкулезом легких и без него.
2. Женщинам, больным туберкулезом, достоверно чаще проводили оперативное родоразрешение.
3. Характеристики новорожденных и частота аномалий развития у них сопоставимы в обеих группах.
4. Эффективность основного курса лечения туберкулеза, часть которого пришлось на период беременности, у пациенток без МЛУ МБТ была выше, чем в общей когорте больных в Красноярском крае. У беременных больных туберкулезом с МЛУ МБТ эффективность курса лечения оказалась ниже, чем в общей когорте.

Нестеренко Анна Викторовна
(Anna V. Nesterenko)
E-mail: nesterenko.a@list.ru

РОЛЬ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕФРОТУБЕРКУЛЕЗА

Тарасенко Л. Ю., Уртенев Р. Х.

ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, Россия

ROLE OF ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF RENAL TUBERCULOSIS

Tarasenko L. Yu., Urtenov R. Kh.

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

Урогенитальный туберкулез (УГТ) в Ставропольском крае стабильно занимает первое место среди внелегочных локализаций заболевания. К сожалению, до трети впервые выявленных пациентов подвергаются органонусящим вмешательствам. Поэтому проблема своевременной диагностики УГТ остается актуальной.

Во фтизиоурологической практике используется весь диагностический арсенал с применением новых эндоскопических, молекулярно-генетических, ультразвуковых исследований (УЗИ) и прочих методов. Очевидными достоинствами ультрасонографии являются безопасность, отсутствие противопоказаний, возможность выполнения многократных исследований, вне зависимости от функционального состояния почек.

Цель исследования: изучить роль ультрасонографии в диагностике УГТ.

Материалы и методы: для уточнения диагностических возможностей УЗИ при нефротуберкулезе проведено целенаправленное комплексное обследование 203 больных с впервые выявленным УГТ в 2013-2017 гг. План обследования включал общеклинические лабораторные, биохимические, рентгенологические, эндоскопические, бактериологические, молекулярно-генетические методы исследования, постановку туберкулиновых проб. Эхосканирование почек выполняли с использованием ультразвукового сканера «SONIX OP». Наличие технологии УЗИ-сканирования биопсийной иглы в ткани исследуемого органа позволило использовать пункционную биопсию почек для верификации диагноза.

Результаты. У 7/203 (3,4%) больных выявлена начальная форма заболевания – туберкулез почечной паренхимы. При этом диагноз ставился только на основании выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) в моче методом посева, а специфические клинические и рентгенологические признаки отсутствовали. Ультразвуковая картина не имела каких-либо характерных для заболевания признаков. У 120/203 (59,1%) больных диагностирован туберкулезный папиллит. Выявленные при УЗИ изменения оказались весьма полиморфными и зависели от давности заболевания, наличия поражений мочевых путей, выраженности уростаза. Чаще визуализировались неровность контура почки вследствие чередования кортикальных рубцов

и гипертрофированных соседних участков паренхимы, неравномерное повышение ее эхогенности. У 10/120 (8,3%) пациентов встречались одиночные гиперэхогенные включения в паренхиме как признак обызвествления специфических очагов. Эти очаги имели дистальную акустическую тень, но, в отличие от конкрементов, не были связаны с почечным синусом и элементами чашечно-лоханочной системы. При длительно текущем рецидивирующем воспалении имелись типичные ультразвуковые признаки вторично-сморщенной почки: уменьшение размеров почки, волнистость ее контура, нарушение кортико-медуллярной дифференциации, резкое истончение паренхимы, нечеткость дифференцировки ее от почечного синуса.

Кавернозный туберкулез почки выявлен у 29/203 (14,3%) больных. У 24/29 (82,8%) была поражена одна почка, у остальных – обе. В 19/29 (65,5%) случаях каверны локализовались в верхнем полюсе, в остальных случаях имело место полисегментарное поражение почки. У 24/29 (82,8%) пациентов при сонографии в паренхиме почки визуализировались гипо- и анэхогенные округлые образования с экзогенной капсулой и непрозрачным внутренним содержимым, из них в 51,7% случаев – в стенке каверн определялись гиперэхогенные включения (кальцинаты). В зависимости от размеров и локализации очаги вдавались в чашечно-лоханочную систему или выступали за контур почки. У 2 пациентов каверна имела ультразвуковые признаки простой кисты: четко очерченное округлое эхонегативное образование с ровными контурами. В 1 случае подтвердить специфическую этиологию процесса оказалось возможным только морфологически у 1 пациента, а у другого – после получения положительных посевов на МБТ из содержимого полости.

Ультрасонографические симптомы гидронефротической трансформации выявлены у 17,5% больных с туберкулезным папиллитом и у 34,5% пациентов с кавернозным процессом. При этом у трети пациентов наблюдалось тотальное расширение полостной системы, включая мочеточник, лоханку и чашечки. При УЗИ у 22,6% пациентов выявлена каликоэктазия при рубцовом сморщивании лоханки, а у 16,1% – сегментарный гидронефроз из-за сдавления инфильтратом шейки одной из чашечек.

Заключение. При УЗИ выявить УГТ на ранних этапах развития заболевания не представляется возможным. Более надежную информацию УЗИ представляет при деструктивном (кавернозном) туберкулезе почки в сочетании с анамнестическими, клиническими, рентгенологическими и лабораторными данными. Сонография при этом имеет не

только диагностическую ценность, но и помогает определить локализацию и степень поражения органа, проводить прицельную биопсию.

Тарасенко Лариса Юрьевна
(Larisa Yu. Tarasenko)
E-mail: otbut@mail.ru

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-7-65-66

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ РЕЖИМОВ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВКЛЮЧАЮЩИХ НОВЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ SQ109

Борисов С. Е.

ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

ADVERSE SIDE EFFECTS OF TUBERCULOSIS ETIOTROPIC TREATMENT REGIMENS CONTAINING THE NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUG OF SQ109

Borisov S. E.

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

Эффективность новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) зависит не только от их антимикобактериального действия, которое достаточно точно можно определить еще на доклиническом этапе исследований, но и от безопасности их многомесячного приема в составе поликомпонентного режима этиотропной терапии у больных туберкулезом. При этом возникают проблемы правильной атрибуции побочных эффектов, учета взаимодействия препаратов, индивидуальных физиологических и патологических различий между пациентами. Все они могут быть разрешены только в ходе репрезентативных клинических исследований и детального клинического анализа, причем от правильных ответов может зависеть дальнейшая судьба ПТП.

Цель исследования: изучить переносимость препарата SQ109 в составе стандартных схем лечения, используемых при туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*.

Материалы и методы. В рамках многоцентрового, двойного, слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования в октябре 2012 г. – сентябре 2016 г. 140 больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя получали этиотропное лечение в соответствии с IV стандартным режимом химиотерапии. У 77 из них в режим на первые 24 нед. был также включен препарат SQ109 (далее – «группа SQ109»), а 63 – получали плацебо (далее – «группа плацебо»). Статистически значимых различий между группами по основным ха-

рактеристикам туберкулезного процесса, демографическим параметрам и сопутствующей патологии не выявлено. Для определения степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) использовали таблицу проявлений токсичности у взрослых лиц Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID), National Institute of Allergy and Infectious Diseases [URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>]. Для детального клинического анализа из числа НЯ были выделены характерные для ПТП нежелательные побочные реакции (НПР), а не связанные с этиотропным лечением НЯ (например, беременность, развитие туберкулезного перитонита, открытый перелом голени) исключены. Статистическую обработку результатов проводили при помощи EpiInfo™ [<http://www.cdc.gov/epiinfo>].

Результаты. В общей сложности у 73 пациентов «группы SQ109» (94,8%) было зарегистрировано 412 эпизодов НПР, обусловленных приемом лекарственных препаратов, а у 58 больных «группы плацебо» (91,1%) – 319. Среднее число эпизодов НПР на одного пациента в «группе SQ109» было достоверно меньше – 5,8 (95%-ный ДИ 5,4-6,2) против 7,1 (95%-ный ДИ 6,4-7,8) в «группе плацебо». В обеих группах у 10% пациентов и более отмечены следующие НПР: гепатотоксические (у 45,5% больных в «группе SQ109» и 39,7% – в «группе плацебо»), гастроинтестинальные (39,0 и 38,1% соответственно), артралгии и миалгии (37,7 и 25,4%), психоневрологические (31,2 и 30,2%), кардиотоксические (31,2 и 28,6%), эозинофилия (31,2 и 27,0%), гипер-

урикемия (24,7 и 22,2%), аллергические дерматологические (14,3 и 14,3%), гематологические (14,3 и 9,5%), ототоксические (11,7 и 15,9%) и нефротоксические (10,4 и 14,3%). На долю этих вариантов пришлось 95,1% эпизодов НПР в «группе SQ109» и 91,8% – в «группе плацебо». Некоторые имеющиеся различия между группами по частоте тех или иных вариантов статистически не достоверны.

В структуре связанных с приемом ПТП НПР III и IV степеней тяжести, отмеченных у 12 больных (15,6%, 95%-ный ДИ 7,4-23,8%) в «группе SQ109» и у 12 (14,3%, 95%-ный ДИ 9,2-28,9%) в «группе плацебо» и составивших от числа всех НПР всего 4,4% (95%-ный ДИ 2,4-6,4%) и 6,0% (95%-ный ДИ 3,4-8,6%) соответственно, также не было выявлено статистически достоверных различий между группами.

В «группе SQ109» как НПР III-IV степеней тяжести были зарегистрированы 9 эпизодов гепатотоксических реакций (у 7 больных), 5 – гиперурикемии (у 4 больных, в одном случае – в сочетании с токсическим гепатитом), 2 эпизода гастроинтестинальных (у одного больного), по одному случаю ототоксических реакций и артралгий. В «группе плацебо» к числу НПР III-IV степеней тяжести были отнесены 15 эпизодов гепатотоксических реакций (у 9 больных), 2 эпизода гиперурикемии (у одного и того же больного) и по одному эпизоду кардиотоксической и гематологической реакции. Сроки развития НПР III-IV степеней тяжести достоверно не превышали таковые у более легких НПР в обеих группах, составив в «группе SQ109» $128,8 \pm 21,3$ против $127,1 \pm 5,0$ и в «группе плацебо» – $156,2 \pm 24,5$ против $123,1 \pm 5,7$ дня. Случаев отсроченной токсичности III-IV степеней тяжести, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с приемом исследуе-

мого препарата, после завершения шестимесячного курса лечения не выявлено.

Вследствие побочных эффектов этиотропной терапии исследуемый препарат был отменен полностью у 4 пациентов (5,2%, 95%-ный ДИ 0,2-10,2%), а отмена препаратов базисной стандартной этиотропной терапии была признана необходимой у 37,7% (95%-ный ДИ 26,7-48,7%) пациентов «группы SQ109» и 31,8% (95%-ный ДИ 20,0-43,7%) – «группы плацебо». При этом достоверной зависимости эффективности терапии по микробиологическому критерию (прекращение бактериовыделения к 24-й нед. лечения) от отмены базисных препаратов не выявлено.

Связь НЯ с исследуемым препаратом была оценена как возможная или вероятная в 97 (23,7%, 95%-ный ДИ 19,6-27,9%) эпизодах у 28 (36,4%) пациентов в «группе SQ109» и в 39 (12,2%, 95%-ный ДИ 8,6-15,8%) эпизодах у 20 пациентов (31,7%) в «группе плацебо» (для числа эпизодов НЯ $p < 0,05$, для количества пациентов разница статистически не достоверна).

Заключение

Включение препарата SQ109 в режимы этиотропной химиотерапии туберкулеза легких, составленные из препаратов резервного ряда, не приводит ни к росту частоты НЯ, ни к увеличению степени их тяжести, ни к появлению новых вариантов НЯ, что доказано в рандомизированном, плацебо-контролируемом, слепом исследовании.

Борисов Сергей Евгеньевич
(Sergey E. Borisov)
E-mail: sebarsik@gmail.com

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-7-66-67

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Браженко Н. А., Браженко О. Н., Катичева А. В.

ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

IMPACT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE LIFE QUALITY IN TUBERCULOSIS PATIENTS

Brazhenko N. A., Brazhenko O. N., Katicheva A. V.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Особый интерес представляет ведение больных туберкулезом легких с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), это сочетание

широко распространено. Местные и системные проявления ХОБЛ влияют на активность туберкулезного воспаления, состояние гомеостаза орга-

низма, эффективность лечения и качество жизни больных.

Цель исследования: изучение особенностей течения туберкулеза на фоне ХОБЛ, а также определение качества жизни больных с коморбидной патологией.

Материалы и методы. В исследование включено 92 больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких. Больные были разделены на две группы. В группу сравнения (ГР-С) включены больные туберкулезом легких без табакокурения (ТК) и ХОБЛ ($n = 42$), в группу наблюдения (ГР-Н) – больные туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ 1-3-й стадии ($n = 50$). При обследовании больных обеих групп использовали общеклинические методы, в том числе рентгенологические и спирометрические, изучено состояние гомеостаза организма, определены типы адаптационных реакций (АР) и реактивности организма. У части больных обеих групп изучен капиллярный легочный кровоток. Для всех больных ГР-Н был рассчитан индекс курящего человека (ИКЧ). Для оценки качества жизни больных использовали шкалу одышки (mMRC-тест), САТ-тест.

Критерии исключения из исследования: наличие ВИЧ-инфекции, соматической патологии в стадии обострения, сахарного диабета, экзогенных интоксикаций.

Результаты исследования. Установлено, что в ГР-С преобладали женщины в возрасте до 50 лет (44%), в ГР-Н – мужчины (64%). В анамнезе жизни обследованных профессиональные вредности отсутствовали. Основным фактором развития ХОБЛ было ТК. ИКЧ у 42% больных ГР-Н составил более 20 пачек/лет.

В клинической картине больных ГР-С и ГР-Н преобладал торакальный синдром, как изолированно, так и в сочетании с интоксикационным.

По рентгенологическим данным распад легочной ткани определялся только у 46,3% больных ГР-С, в то время как у 80% больных ГР-Н был распространенный туберкулезный процесс с деструкцией легочной ткани. У больных ГР-Н определялись распространенный диффузный пневмофиброз, обеднение сосудистого русла в верхних отделах легких, фиброзирование мелких сосудов и эмфизема легких, расширение и деформация сегментарных и субсегментарных бронхов.

Бактериовыделение определялось у 13 (31,7%) больных ГР-С, а в ГР-Н – у 29 (58%) человек. Лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза также чаще встречались у больных ГР-Н.

Оценка состояния гомеостаза организма показала у больных ГР-Н более глубокие нарушения. Полноценные типы АР определялись только у 2% больных ГР-Н, в то время как у больных ГР-С реакция тренировки и реакция активации определялись у 15% пациентов. Неполноценные АР, изучаемые по форменным элементам крови (реакция активации неполноценная, реакция тренировки неполноценная), определялись у больных ГР-С в 56% (23) случаев, а в ГР-Н – в 72% (36).

Крайние типы АР, реакция переактивации (стресс) определены у 21% больных ГР-С и у 26% больных ГР-Н. В ГР-Н при ИКЧ более 20 пачек/лет полноценных АР не выявлено ни у одного пациента.

При изучении показателей функции внешнего дыхания установлено: в ГР-С в 45% (19) случаев определялись нормальные показатели функции внешнего дыхания, обструктивный синдром выявлен у 28% (12 человек). У больных ГР-Н обструктивный синдром изолированно и в составе смешанного выявлен у 93% обследованных.

Капиллярный легочный кровоток (КЛК) был изучен при перфузионной сцинтиграфии легких у 5 пациентов в ГР-С и у 29 – в ГР-Н. Установлено у больных ГР-С незначительное нарушение КЛК 1-2-й степени (30-60%) в зонах, четко соответствующих анатомическим сегментам легкого, пораженным туберкулезным воспалением. В ГР-Н у 16 больных выявлены более глубокие нарушения КЛК, преимущественно 2-3-й степени, потеря кровотока более 30-60%, вплоть до его полного отсутствия, локализация регионарных зон нарушения КЛК и распространенность этих нарушений значительно превышали зоны, пораженные специфическим процессом.

Больные ГР-С в 69% случаев не отмечали одышки при физической нагрузке, 24% – отмечали одышку легкой степени, 7% – одышку средней степени. В ГР-Н одышку различной степени отмечали 46% больных, при этом у 10% определялась одышка средней степени тяжести, тяжелая и крайне тяжелая.

По результатам САТ-теста установлено: 28 (67%) больных ГР-С считали, что заболевание имеет незначительное влияние на жизнь, 14 (33%) человек отметили умеренное влияние заболевания на качество жизни. В ГР-Н умеренное и сильное влияние заболевания на жизнь отметили 34 (68%) человека.

Катичева Анна Викторовна

(Anna V. Katicheva)

E-mail: kati4eva@mail.ru

СОПУТСТВУЮЩАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ МИКРОФЛОРА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ РАЗНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Николаян Л. Т., Давтян А. Г.

Национальный центр по борьбе с туберкулезом, г. Абовян, Армения

CONCURRENT NON-SPECIFIC BACTERIAL POPULATION IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH DIFFERENT PATTERNS OF DRUG RESISTANCE

Nikolayan L. T., Davtyan A. G.

National Tuberculosis Control Center, Abovian, Armenia

Цель исследования: изучение спектра неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом (ТБ).

Материалы и методы. Изучены истории болезни 892 больных ТБ, ассоциированным с неспецифическими заболеваниями различной локализации, находившихся на стационарном лечении в Национальном центре по борьбе с туберкулезом (НЦБТ) МЗ РА в 2012-2017 гг. Микробиологические исследования проводили в лаборатории НЦБТ.

Результаты. Из 892 пациентов у 428 (48%) получен из различного биологического материала положительный результат посева на микобактерии туберкулеза (МБТ) и установлено, что МБТ были лекарственно-чувствительными. Биологический материал был следующим: мокрота – 196/428 (46%), плевральная жидкость – 36/428 (8%), моча – 94/428 (22%), гнойное отделяемое из свищей – 80/428 (19%), иное (венозная кровь, мазок из носоглотки, мазок из влажной) – 22/428 (5%). Из этого же материала парал-

лельно получены сведения о наличии неспецифической флоры. Сопоставлена частота высева наиболее распространенных неспецифических возбудителей в различном биологическом материале, содержащем МБТ (табл.).

Streptococcus pyogenes из плевральной жидкости высевался в 2 раза реже, чем из мокроты ($p < 0,05$), и в 9 раз реже, чем из мочи ($p < 0,01$). *Escherichia coli* более чем в 7 раз чаще встречалась в моче, чем в мокроте ($p < 0,01$), и никогда в плевральной жидкости. *Proteus vulgaris* обнаруживался в моче в 6 раз чаще, чем в мокроте ($p < 0,05$). *Enterococcus* в 3,4 раза был чаще в мокроте, чем в моче ($p < 0,01$). *Staphylococcus epidermidis* с равной частотой встречался в моче и содержимом свищей и почти в 5 раз реже, чем в мокроте ($p < 0,01$), а *Staphylococcus aureus* одинаково часто был выявлен во всех образцах биоматериала, кроме содержимого свищей ($p < 0,01$). В плевральной жидкости *Pseudomonas aeruginosa* встречается более чем в 14 раз чаще, чем в

Таблица. Частота высева неспецифических возбудителей в различном биологическом материале, давших положительный результат посева на МБТ

Table. The frequency of detection of non-specific bacteria by culture in various biological specimens, which had a positive result of culture for MTB

Возбудитель	Материал исследования n = 428				
	Мокрота, n = 196	Моча, n = 94	Плевральная жидкость, n = 36	Содержимое свищей, n = 80	Иное (веноз. кровь, мазок из носоглотки и влажной) n = 22
<i>Streptococcus pyogenes</i> (<i>haemolyticus</i>)	57 (29,1%)	3 (3,2%)	5 (13,9%)	7 (8,7%)	4 (18,2%)
<i>Streptococcus viridans</i>	5 (2,6%)	5 (5,3%)	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (2,1%)	2 (2,1%)	1 (2,7%)	11 (13,7%)	1 (4,5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14 (7,1%)	32 (34,0%)	2 (5,6%)	26 (32,5)	6 (27,4%)
<i>Escherichia coli</i>	8 (4,1%)	28 (29,8%)	-	5 (6,3%)	1 (4,5%)
<i>Enterococcus</i>	43 (21,9%)	6 (6,4%)	1 (2,8%)	2 (2,5%)	3 (13,6%)
<i>Candida</i>	42 (21,4%)	4 (4,3%)	5 (13,9%)	12 (15,0%)	5 (22,8%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	3 (3,2%)	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,5%)	6 (6,4%)	1 (2,8%)	4 (5,0%)	-
<i>Citrobacter freundii</i>	12 (6,1%)	1 (1,1%)	-	4 (5,0%)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (4,1%)	2 (2,1%)	21 (58,3)	9 (11,3%)	1 (4,5%)
<i>Corynebacterium</i>	2 (1,0%)	2 (2,1%)	-	-	1 (4,5%)

мокроте ($p < 0,01$), и занимает ведущее место среди всех возбудителей.

ТБ легких, ассоциированный с неспецифическими заболеваниями органов дыхания и лекарственной устойчивостью возбудителя, выявлен у 49 пациентов с положительным посевом мокроты, что составило 5,5% от числа всех 892 обследованных больных ТБ. У больных ТБ легких с лекарственной устойчивостью МБТ из мокроты чаще всего высевались грибы рода *Candida* – 38/49 (77,6%), стрептококки выявлены в 8/49 (16,3%) случаях и возбудители семейства энтеробактерий – в 3/49 (6,1%). У 8/49 (16,3%) пациентов определялась комбинированная неспецифическая микрофлора – грибы рода *Candida* в сочетании со стрептококками.

Как видно из таблицы, среди больных ТБ с лекарственной чувствительностью возбудителя из всех видов биологического материала грибы рода *Candida* высевались в 68/428 (15,9%) случаях, а из мокроты – в 42/196 (21,4%).

В мокроте больных ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя грибы рода *Candida* выявлялись чаще, чем при ТБ с лекарственной чувствительностью МБТ (38/49 (77,6%) и 42/196 (21,4%) соответственно; $p < 0,01$).

Николаян Любовь Татуловна

(*Lyubov T. Nikolayan*)

E-mail: lnikolayan@mail.ru

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

www.tibl-journal.com

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Научно-практический журнал
«Туберкулез и болезни лёгких», Том 96, №7, 2018

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИЦ ФПИ Минздрава России.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 96, no.7, 2018

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Типография PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

E-mail: anna@fiot.ru

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

ОБЪЕДИНЯТЬ ЛУЧШЕЕ — наша традиция



- Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.
- В состав включен витамин В₆¹.
- В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².
- Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.
- Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951³.
- Российское производство^{1,4}.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

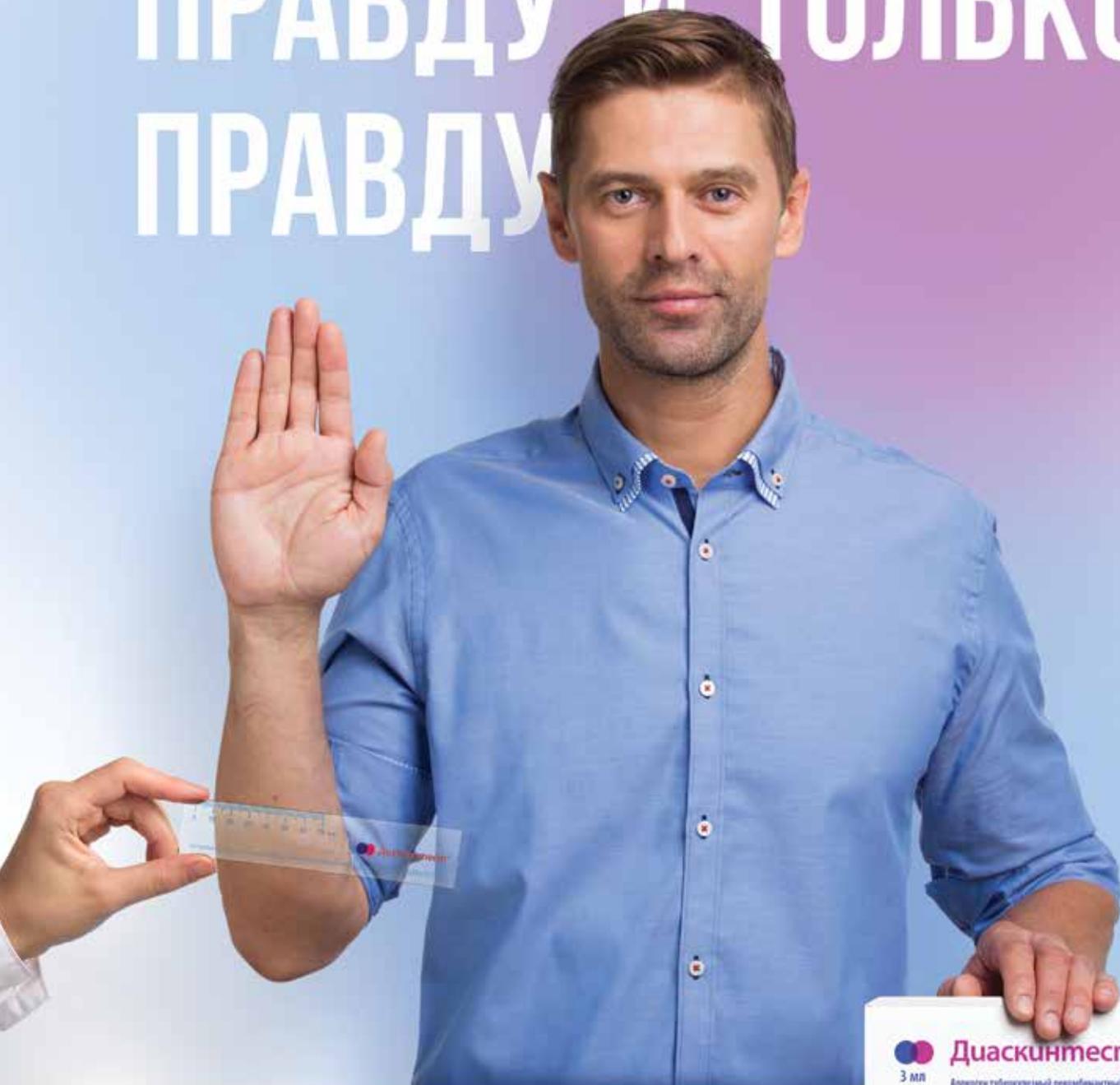
²Данные из инструкции к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции в любом возрасте ¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³

 **Generium**
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ»,
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

Регистрационное удостоверение №ЛСП-006435/08

1. Литвинов В.И., Слогодская Л.В. Диаскинест – новый иммунологический инструмент для диагностики туберкулеза // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. – 2011 - т. 15. – №2. – С. 11-21.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017г.).
3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.